MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
CATEDRA MEDICINĂ MILITARĂ ȘI EXTREMALĂ

Nicon CÎRSTEA, Dumitru CEBOTAR, Vasile DUMITRAȘ

TOXICOLOGIA MILITARĂ

Compendiu



Chișinău • 2013

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Catedra medicină militară și extremală

Nicon CÎRSTEA, Dumitru CEBOTAR, Vasile DUMITRAȘ

TOXICOLOGIA MILITARĂ

Compendiu

Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2013

CZU:615.9(075.8)
C 54

Aprobat de Consiliul Metodic Central al Instituţiei Publice USMF *Nicolae Testemiţanu*, proces-verbal nr. 2 din 1.11.2012

Autori:

Nicon Cîrstea – asistent universitar, colonel medic (r)
Dumitru Cebotar – asistent universitar, locotenent-colonel medic (r)
Vasile Dumitraş – doctor în medicină, conferenţiar universitar, colonel medic (r)

Recenzenţi:

Nicolae Gurschi – doctor în medicină, conferenţiar universitar, şeful Centrului Naţional de Toxicologie
Vadim Chicu – şeful secţiei medico-militare a Marelui Stat Major, şeful serviciului medical al Armatei Naţionale, colonel medic

Redactor: Stela Russu
Machetare computerizată: Galina Ciobanu

Compendiul dat cuprinde compartimentele esenţiale ale toxicologiei, care sunt unificate în baza analizei de sinteză a proprietăţilor toxice ale compuşilor chimici, mecanismul de acţiune toxică, formele clinice şi sindroamele toxicologice importante, principiile de diagnostic, inclusiv şi în condiţii de campanie, tratamentul complex al intoxicaţiilor şi ajutorul medical acordat lezaţilor la etapele de evacuare medicală.

Acest studiu corespunde programului de instruire medico-militară în domeniu şi este destinat atât studenţilor şi medicilor-rezidenţi ai IP USMF *Nicolae Testemiţanu*, cât şi medicilor militari.

Descrierea CIP a Camerei Naţionale a Cărţii
Cîrstea, Nicon.
Toxicologia militară: Compendiu / Nicon Cîrstea, Dumitru Cebotar, Vasile Dumitraş ; Inst. Publ. Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie *Nicolae Testemiţanu*, Catedra medicină militară şi extremală. – Chişinău : CEP *Medicina*, 2013 (Tipogr. AŞM). – 376 p.
Bibliogr.: p. 374 (12 tit.). – 100 ex.
ISBN 978-9975-118-23-1.
615.9(075.8)
C 54

ISBN 978-9975-118-23-1

CUVÂNT-ÎNAINTE

Problema securității chimice are astăzi o importanță globală pentru soarta omenirii. Multitudinea substanțe chimice care ne înconjoară, varietatea lor după structură și proprietățile fizico-chimice, dificultățile în managementul riscurilor acțiunii chimice au transformat compușii chimici într-un pericol real pentru om și natură.

Astăzi, problema globală a pericolului chimic este reflectată în: „Programul de acțiuni, agendă de zi a secolului XXI (Rio de Janeiro, 1992); „Convenția internațională cu privire la interzicerea elaborării, producerii, acumulării și utilizării armei chimice și nimicirea ei" (Paris, 1993); Hotărârea Forumului 3 interguvernamental mondial referitor la securitatea chimică" (Salvador de Baia, anul 2000), trasând tendințele de bază ale sfârșitului sec. al XX-lea și începutul sec. al XXI-lea ca integrare a eforturilor internaționale pentru crearea unui sistem unic de securitate chimică.

În aceste documente se evidențiază importanța deosebită a studiului toxicologic al substanțelor chimice, a particularităților acțiunii lor și a profilaxiei și tratamentului intoxicațiilor.

Convenția, incontestabil, este un pas important în vederea salvării umanității de pericolul chimic de nimicire în masă, dar pericolul apariției unor conflicte armate cu riscul aplicării armei chimice sub diferite forme persistă și în continuare din următoarele considerente:

- până în prezent, în multe țări s-au acumulat și se păstrează cantități mari de toxice de luptă;
- actele normative internaționale și naționale, după experiența ultimelor decenii, nu vor putea înlătura riscurile utilizării substanțelor toxice de luptă, deci armele chimice vor exista un termen nedeterminat, până când nu se vor realiza măsurile de nimicire a arsenalelor chimice;
- nu este exclus faptul că arma chimică o pot poseda și unele țări, care nu au aderat la convenția nominalizată, cum nu pot fi excluse și diverse acte de terorism la nivel național și internațional, cu utilizarea anumitor compuși chimici.

Substanțelor chimice cu structură diversă, le sunt caracteristice multiple forme de acțiune asupra organismului viu: de la apariția maladiilor somatice grave și a schimbărilor nespecifice ale reactivității, până la influența asupra sistemului ereditar și de reproducere. Substanțele chimice,

practic în tot mediul ambiant, sunt utilizate în scopuri paşnice, de exemplu, numai în Europa se produc anual circa 0,5 miliarde de doze letale de arseniu, 100 miliarde de doze letale de fosgen, amoniac, acid cianhidric, 10 miliarde de doze letale de clor etc. Zilnic sunt utilizaţi circa 40 de mii de compuşi chimici toxici, care menţin la un nivel sporit riscul chimic şi afectează considerabil securitatea chimică a populaţiei. Acest fapt indiscutabil stabileşte rolul prioritar al studiului legităţilor generale ale interacţiunii organismului uman cu factorul toxic.

Compendiul dat cuprinde compartimentele esenţiale ale toxicologiei, care sunt unificate în baza analizei de sinteză a proprietăţilor toxice ale substanţelor, mecanismul de acţiune toxică, manifestările clinice şi sindroamele toxicologice importante, principiile de diagnostic, inclusiv şi în condiţii de campanie, tratamentul complex al intoxicaţiilor şi ajutorul medical acordat lezaţilor la etapele de evacuare medicală.

Un compartiment aparte este dedicat măsurilor de protecţie a trupelor şi etapelor de evacuare medicală în condiţiile acţiunii factorilor lezanţi ai armelor de nimicire în masă.

Această lucrare corespunde programului de instruire medico-militară în domeniu şi va servi ca suport în pregătirea viitorilor medici la etapa universitară, medicilor-rezidenţi în procesul studiilor postuniversitare, precum şi medicilor practicieni, pentru organizarea şi acordarea ajutorului medical necesar lezaţilor în procesul lichidării consecinţelor medicale în focarele chimice şi în afara lor.

Grupul de autori

ASPECTELE ISTORICE ALE DEZVOLTĂRII ARMEI CHIMICE

Aplicarea armei chimice în război

Germania, devenind „puterea chimică a Europei" încă înaintea Primului Război Mondial, conform sarcinii puse de Marele Stat Major, a început elaborarea şi producerea armei chimice, care pentru prima dată a folosit-o pe 22 aprilie 1915, pe valea râului Iper împotriva trupelor armate franceze. Acţiunea noului tip de armă a fost surprinzătoare.

Mareşalul French, fiind comandantul forţelor britanice din Europa, în raportul lui oficial privind acest caz, scria următoarele: „După o bombardare intensivă, inamicul a atacat aproximativ 5 ore divizia franceză, folosind pentru prima dată gaze asfixiante. Raportorii aviaţiei comunicau că aproximativ timp de 5 ore a fost observat un înveliş dens de fum galben-verzui lansat din şanţurile nemţilor, care a acoperit poziţia trupelor franceze. Ceea ce a urmat după aceasta este de nedescris. Aplicarea acestor gaze toxice a dus la aceea că toată linia ocupată de divizia franceză nu era capabilă să execute vreo acţiune. Nimeni nu putea înţelege ce s-a întâmplat. Vălul de fum provoca dereglări ale vederii şi sute de oameni brusc au căzut în stare de criză psihică şi somatică, aflându-se în pericol de moarte. Ofiţerii şi ostaşii care se aflau în tranşee se sufocau. Clorul gazos provoca arsuri şi alte tipuri de leziuni ale căilor respiratorii, afectaţii cădeau, cei neafectaţi făceau panică şi fugeau în diferite direcţii. Trupele germane au emis din 5730 de baloane180 de tone de clor în timp de 5–8 minute, cu care au acoperit un front de 6 km. În urma atacului cu gaze otrăvitoare au fost afectaţi 15 mii de oameni, dintre care 5000 au decedat în câmpul de luptă, iar jumătate dintre cei vii au devenit invalizi. Peste o oră, toată poziţia cu aproximativ cincizeci de tunuri trebuia să fie părăsită" (citat din: Lefebiur, 1923).

Evident, scria Lefebiur, că spiritul armatei a fost foarte mult compromis şi în general, starea de alarmă a cuprins tot frontul. Acest atac a intrat în istorie ca o „zi neagră de la Iper" şi evenimentul este considerat începutul războiului chimic. Totodată, acest atac a arătat eficienţa noului tip de armă în cazul aplicării pe neaşteptate şi masiv contra trupelor armate neprotejate. Peste câteva zile, nemţii au atacat cu gaze toxice poziţia cana-

dienilor. Efectul a fost similar. Războiul chimic a continuat cu întreruperi din 1914 până în anul 1919. Primul agent toxic de război a fost clorul cu adaosuri alcătuite din gaze lacrimogene. S-au efectuat atât emisii de gaze în direcția inamicului (din partea direcției vântului), cât și lansări de obuze de artilerie umplute cu un praf, care provoacă iritarea puternică a căilor respiratorii – o receptură constituită dintr-o sare dublă dianisidină, bromuri de xilen, acetonă și metil. După aplicarea clorurilor și a bromurilor au urmat fosgenul și alte substanțe. Aplicarea agenților chimici în acțiunile militare nu s-a limitat doar în frontul vestic. După aplicarea, pentru prima dată, a armei chimice pe malul râului Iper, atacuri cu gaze toxice s-au efectuat și pe frontul estic, și după cum scria V. Lefebiur: „ele provocau victime și în rândurile trupelor armatei rusești".

După Germania, producerea și aplicarea substanțelor toxice de luptă în Primul Război Mondial a început Anglia și SUA. Conducerea engleză nu fără motiv a legat succesele trupelor engleze în luptele de pe Sommer și de la Arras din anul 1917, cu folosirea armei chimice (fosgen și clor).

În timpul Primului Război Mondial, statele luptătoare au folosit diferiți agenți chimici de luptă. A. H. Vesting (în anul 1985) comunica că se cunoșteau aproximativ 45 de substanțe toxice aplicate în război: 18 cu acțiune letală (dintre care, 14 cu acțiune sufocantă și 4 cu acțiune la nivel tegumentar) și 27 de substanțe cu acțiune iritantă. Masa totală a acestor substanțe toxice, folosite în Primul Război Mondial, depășea 100 de mii de tone.

Dintre substanțele care au fost frecvent utilizate în Primul Război Mondial, 4 s-au dovedit a fi substanțe cu acțiune iritantă (xililbromid, bromură de benzil, bromacetonă, acetat de etil), 4 cu acțiune de afectare a pulmonilor (clor, fosgen, clorpicrina) și una cu acțiune dermato-resorbtivă – iperita (gaz de muștar). În prezent, utilizarea majorității acestor substanțe în scopuri militare este complet depășită. Dar utilizarea acestora în Primul Război Mondial a dus la otrăvirea a peste un milion de oameni, dintre care aproximativ 100.000 au avut sfârșit letal, iar alții au rămas cu boli incurabile (A. H. Vesting, 1985).

Eficacitatea înaltă a armei chimice în luptă și descoperirea rapidă a mijloacelor de protecție (măștile antigaz, inițial cu filtru, apoi cu fluxul respiratoriu izolat) au dus la căutarea intensivă a noilor substanțe otrăvitoare de luptă, cu toxicitate din ce în ce mai înaltă. Una dintre primele arene de luptă, unde iarăși au fost utilizați agenți chimici de luptă, după Războiul Imperialist, a fost Războiul Italo-abisinian din 1935–1936. Armata etiopia-

nă, înarmată slab şi antedeluvian, formată în general din oameni nepregătiţi către acţiunile de luptă (unităţile obişnuite numărau doar câte 10.000 de oameni), a suferit pierderi mari din cauza aplicării armei chimice de către italieni.

În timpul pregătirii celui de-al Doilea Război Mondial, după venirea lui Hitler la putere, în Germania au început căutările noilor substanţe toxice de luptă, în special a celor pe baza legăturilor organofosforice. Spre sfârşitul războiului, Germania nazistă avea la dispoziţie peste 12 mii de tone de eter al acidului fosforic (substanţă cu denumirea condiţionată de tabun), peste 400 de tone de eter al acidului fosfonic (substanţă cu denumirea condiţionată de sarin) şi o cantitate mai mică de toxic organofosforic numit *soman*; aceasta pe lângă rezervele mari de substanţe otrăvitoare „clasice" militare, de exemplu, fosgenul, iperita şi compuşii arsenului, toxice organice klarc I şi klarc II (K. Los, 1985). Momentul crucial în cursul celui de-al Doilea Război Mondial, înaintarea rapidă a trupelor armate a Uniunii Sovietice pe toată linia frontului şi frica guvernării naziste de posibila lovitură reciprocă de răzbunare, nu au permis să se utilizeze această armă de distrugere în masă. Dar acest lucru se referă doar la luptele de pe front. În ceea ce priveşte deţinuţii de război, patrioţii rezistenţei antinaziste şi luptătorii rezistenţei din întreaga Europă, mulţi dintre ei au fost trimişi în lagărele morţii şi în camerele cu gaz. Lagărele de concentrare au servit ca poligon, unde naziştii experimentau „in sito" substanţe toxice militare noi cu acţiune letală. Istoria nu va uita niciodată aceste atrocităţi naziste!

După înfrângerea Germaniei naziste, după discursul tumultuos al lui Churchill şi începutul Războiului Rece, centrul de dezvoltare a armelor de distrugere în masă s-a mutat în Statele Unite ale Americii. Acolo s-au axat în prim plan pe producerea armelor nucleare. Au început căutări active şi a altor tipuri de arme de distrugere în masă: chimice şi biologice. Există unele informaţii cu privire la utilizarea armei chimice în războiul împotriva Coreii de Sud.

Cu toate acestea, adevăratul poligon pe care au fost utilizate tipurile noi de arme chimice în mare amploare a fost Vietnamul. Din cauza folosirii substanţelor otrăvitoare în Vietnam, în anii 1961–1971 au suferit mai mult de 2 milioane de oameni. Mulţi dintre aceştia au decedat. Victime ale armei chimice s-au dovedit a fi nu doar locuitorii Vietnamului, dar şi 60 000 de americani, precum şi câteva zeci de mii de militari din alte ţări, care au participat în război de partea SUA.

Experienţa utilizării armei chimice moderne în Vietnam s-a dovedit a fi destul de instructivă încă din două aspecte. În primul rând, aceasta nu doar că afecta efectivul trupelor armate la momentul impactului, dar avea, de asemenea, şi consecinţe pe termen lung. La sute de mii de vietnamezi a fost afectat aparatul ereditar. O. M. Lisov (1985) asociază în acest sens următoarele date. Printre persoanele care au fost afectate de toxicele aplicate şi copiii lor s-a mărit considerabil numărul bolilor maligne ale sângelui, ale ficatului, ale sistemului imun şi ale altor sisteme. De 10 ori mai mult a crescut numărul de copii născuţi morţi, precum şi a copiilor cu malformaţii congenitale şi cu boli ereditare grave.

Aproximativ jumătate de milion de femei vietnameze au devenit incapabile de a naşte copii, adică infertile. În al doilea rând, din cauza utilizării armei chimice a suferit fauna şi flora. În această regiune au dispărut un număr mare de animale, păsări şi plante. S-au răspândit pe larg speciile de animale periculoase, transmisibile de infecţii şi plantele parazitare (O. M. Lisov, 1985; A.V. Fokin, A. F. Kolomieţ, 1985).

Dioxina – una dintre reprezentantele celor mai nocive substanţe toxice cunoscute omenirii – a fost folosită în calitate de armă chimică în Vietnam. Spre deosebire de alte substanţe toxice, care afectează şi diminuează anumite funcţii ale organismului, organofosforicele (tabun, sarin, soman, VX gaze) – substanţele otrăvitoare cu acţiune neuroparalitică – deregleazǎ transmiterea impulsurilor nervoase, inhibă colinesteraza provocând hiperchinezie, pareze şi paralizii musculare, dioxina şi xenobioticii analogi acesteia lezează organismul pe calea amplificării activităţii unui şir de enzime oxidative (monooxigenaze), ceea ce duce la dereglarea metabolismului a mai multor substanţe de importanţă vitală şi prin aceasta – la inhibarea funcţiilor unui şir de sisteme ale organismului.

A. V. Fokin şi A. F. Kolomieţ (1985), în lucrarea lor deosebit de interesantă „Dioxina este o problemă ştiinţifică sau socială?", subliniază că dioxina este periculoasă din două motive. În primul rând, deoarece este cea mai puternică otravă sintetică, ea se deosebeşte prin persistenţa înaltă în mediul înconjurător, se transmite efectiv în lanţurile nutriţionale şi în acest fel acţionează timp îndelungat asupra organismelor vii. În al doilea rând, chiar şi în doze relativ inofensive pentru organism, dioxina măreşte evident activitatea oxigenazelor specifice ale ficatului, care transformă multe substanţe organice şi anorganice în substanţe periculoase pentru organism.

De aceea, chiar şi dozele mici de dioxină provoacă pericolul afectării organismelor vii cu xenobiotice naturale, care devin periculoase. Din această cauză, ţinând cont de imposibilitatea de a neutraliza dioxina în biosferă (ea este contaminată din ce în ce mai mult, din cauza accesibilităţii toxicului pentru utilizarea în masă prin diferite metode şi posibilităţi), aceasta a devenit o problemă evidentă în toată lumea.

Trebuie subliniat faptul că dioxina nu este un agent chimic militar, adică nu a fost sintetizat pentru scopuri militare, cum ar fi, iperita şi alte substanţe enumerate mai sus. Iniţial, dioxina şi derivaţii ei se utilizau pentru conservarea lemnului. După determinarea toxicităţii înalte pentru dăunătorii lemnului, acestea au fost folosite în calitate de ierbicide. După aceasta, substanţele date au fost examinate de specialiştii, care se ocupau cu elaborarea grupelor noi de substanţe toxice militare, după care au fost utilizate în războiul din Vietnam.

Dioxina şi alte substanţe chimice nu sunt ultimii reprezentanţi ai toxicelor de luptă, care pot fi utilizaţi în război. Cu părere de rău, în unele ţări, căutările intensive ale noilor reprezentanţi de acizi fosforici continuă pentru a fi utilizaţi ca agenţi ai armei chimice. Toate acestea sunt substanţe neuroparalitice din grupa VX. Cercetările în căutarea noilor derivaţi ai acizilor fosforici după programa IVA se efectuează în două direcţii:

1) sintetizarea şi aprecierea proprietăţilor cicloalchilmetilfosfonatelor şi ale recepturilor lor GB şi GD, deci crearea agenţilor după tipul GP, GF (reprezentanţi organofosforici foarte toxici);

2) sintetizarea şi aprecierea proprietăţilor dialchilaminoalchil-N, N-dialchilamido-fluorfosfatelor, după tipul CV-agenţilor.

În prima direcţie se studiază ciclohexilmetilfluorfosfatul, 2-metilciclohexilmetilfluorfosfonatul şi amestecurile lor cu GB şi GD.

Direcţia a doua este legată de sintetizarea şi aprecierea proprietăţilor O-dialchilaminoalchil-N, N-dialchilaminofluorfosfonatelor. În ultimul timp, asemenea tipuri de fluorfosfonaţi extrem de toxici se numesc condiţionat GV-agenţi.

Concomitent cu acţiunea toxică rapidă (moartea poate să survină rapid, în câteva minute), aceste toxice sunt periculoase şi prin aceea că în cazul afectării neletale pot duce la complicaţii de caracter psihologic şi neurologic.

O etapă nouă, semnificativă în studiul agenţilor chimici de război trebuie considerat anul 1954 – începutul elaborării în SUA a armelor chimice binare.

Trebuie de menţionat faptul, că însăşi ideea armamentului binar, referitoare la substanţele explozive, a apărut cu mult timp înainte, încă din anul 1909.

Prin muniţii chimice binare se înţelege arma, în care 2 substanţe ce au toxicitate relativ mică, sunt păstrate, transportate, aflându-se în muniţii separate. Aceste două substanţe chimice se combină doar după împuşcătură, în urma reacţiilor chimice dintre ele formându-se substanţe otrăvitoare foarte toxice după tipul V. Conform datelor americane, acum se urmăreşte folosirea în calitate de furnizare a substanţelor binare a rachetelor înaripate. În decursul ultimelor decenii ale secolului XX, în lume s-a acumulat un arsenal mare de substanţe toxice de luptă. Rezervele de toxice cu acţiune letală, în SUA, constituie 40 mii de tone, dintre care jumătate sunt toxice neuroparalitice de luptă. În Rusia, rezervele sunt cam aceleaşi. Ultimele evenimente, de exemplu Războiul Civil din Siria, au arătat că sunt şi alte ţări, care posedă arma chimică, totodată există şi riscul folosirii armei chimice de către terorişti.

Problematica armamentului chimic s-a discutat pentru prima dată în 1899, la Prima Conferinţă Internaţională din Gaaga, privind umanizarea obiceiurilor şi a legilor, care trebuie să se respecte în război. La ea a fost adoptată Declaraţia de nefolosire a obuzelor care au scopul de a furniza gaze otrăvitoare şi asfixiante. Conferinţa de la Gaaga a avut loc în anul 1907. În anul 1925 a fost semnat Protocolul de la Geneva despre războiul chimic şi bacteriologic, conform căruia se interzice aplicarea în război a toxicelor asfixiante, a altor gaze cu acţiune similară şi a substanţelor bacteriologice. În anul 1969, de către ONU a fost primită rezoluţia N2603 de interzicere a armei chimice.

După semnarea Convenţiei internaţionale din 1993 despre interzicerea elaborărilor, producerii, acumulării, aplicării armei chimice şi distrugerea ei, situaţia ar fi trebuit să se schimbe. S-au făcut unele eforturi pentru distrugerea armei chimice, dar criza economică, deficienţa financiară şi pericolul de contaminare cu produsele de descindere a toxicelor în regiunile în care are loc distrugerea substanţelor toxice au stopat acţiunile în această direcţie.

Din istoria toxicologiei militare

Aplicarea armei chimice în Primul Război Mondial impunea elaborarea remediilor de protecţie de substanţele toxice, care, la rândul său, necesita studierea amănunţită a toxicologiei substanţelor otrăvitoare.

În majoritatea țărilor care au luptat în Primul Război Mondial au fost deschise centre medico-sanitare sau toxicologice, care se ocupau cu studierea proprietăților fizico-chimice, toxicocinetice, toxicodinamice, a patogeniei, clinicii, a protecției, a profilaxiei intoxicațiilor cu substanțe toxice de luptă și cu elaborarea măsurilor și a remediilor de protecție de arma chimică.

Chiar în timpul Primului Război Mondial, pentru a proteja căile respiratorii de substanțe toxice, a fost propusă masca antigaz pe baza proprietăților de sorbție, de adsorbție și de condensare a cărbunelui activat, inventată de N. D. Zelinschii, care brusc a micșorat numărul de pierderi din cauza aplicării armei chimice.

În instituțiile superioare medicale au fost deschise catedre de medicină militară, în componența cărora existau cursuri de toxicologie militară. Un aport foarte mare în dezvoltarea toxicologiei militare au adus lucrările științifice elaborate de S. A. Anicicov, V. M. Carasic, N. V. Lazarev, N. S. Pravdin, A. I. Cerches, A. A. Pocrovschii, S. N. Golicov, N. N. Savițchii, B. D. Ivanovschii, P. L. Suhinin, E. V. Gembițchii. Acestor autori le aparțin lucrările despre toxicologia generală și cea militară, de exemplu: „Bazele medico-sanitare ale activității chimico-militare" (S. A. Anicicov, A. A. Lihaxciov, B. I. Predtecenschii), „Patologia și terapia intoxicațiilor cu substanțe toxice de luptă" (N. N. Savițchii), „Compendiu pe toxicologia substanțelor toxice" (S. N. Golicov), „Protecția sanitaro-chimică" (Iu. V. Drugov), „Curs de toxicologie militară" B. D. Ivanovschii), „Terapia de campanie" (N. S. Molceanov, E. V. Gembițchii). Un aport mare în rezolvarea problemelor actuale ale toxicologiei militare au adus oamenii de știință, care activau la catedrele și laboratoarele științifice din cadrul Academiei Medico-Militare din Sankt Petersburg. În Moldova (Sovietică), odată cu deschiderea Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, în baza Catedrei de medicină militară, din anul 1945 s-a predat disciplina toxicologia militară.

Cursul de toxicologie militară se predă și astăzi la Catedra de medicină militară și extremală a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu" din Chișinău. Un aport esențial în dezvoltarea toxicologiei în Republica Moldova a adus N. V. Guțu, prin lucrarea „Toxicologie" (1995).

OBIECTUL ŞI SARCINILE TOXICOLOGIEI MILITARE

Noţiunile de bază ale toxicologiei militare

Toxicologia militară este un compartiment separat al ştiinţei toxicologice şi parte componentă a ştiinţelor medico-militare.

Toxicologia militară studiază legităţile interacţiunii substanţelor toxice utilizate în condiţii de luptă sau care pot apărea în condiţiile de pregătire a trupelor de luptă.

În funcţie de obiectul asupra căruia acţionează substanţa toxică, toxicologia militară utilizează atât metodele toxicologiei clinice în cazul intoxicaţiilor omului, cât şi metodele experimentale în cazul intoxicaţiilor animalelor.

Toxicologia militară de comun acord cu radiologia şi epidemiologia militară constituie bazele ştiinţifico-teoretice ale protecţiei medicale.

Din aceste considerente, toxicologia militară, ca disciplină medico-militară, studiază întrebările organizării asigurării medicale a trupelor în condiţiile aplicării de către inamic a armei chimice.

În conformitate cu Convenţia cu privire la interzicerea elaborării, producerii, acumulării, utilizării armei chimice şi distrugerea ei (Paris, 1993), ***arma chimică*** este armă de nimicire în masă, acţiunea căreia se bazează pe proprietăţile toxice ale substanţelor chimice.

După noţiunea stipulată în convenţie, arma chimică înseamnă:

a) substanţele chimice toxice şi precursorii lor, cu excepţia acelor cazuri, în care acestea nu sunt interzise de Convenţia dată, în condiţiile că tipul şi cantitatea lor corespund acestor scopuri;

b) muniţiile şi dispozitivele, destinate special pentru provocarea leziunilor mortale sau a altor daune, prin proprietăţile toxice ale substanţelor indicate în subpunctul „a", emanate în urma utilizării acestora;

c) orice utilaj special, destinat pentru utilizarea nemijlocită a muniţiilor şi a dispozitivelor indicate în subpunctul „b".

Substanţele toxice sunt compuşi chimici toxici, destinaţi pentru echiparea muniţiilor chimice şi a dispozitivelor, care constituie bazele armei chimice utilizată în condiţiile de luptă.

Toxicitatea substanţelor şi parametrii toxicologici

„Substanţă chimică toxică" înseamnă orice substanţă chimică, care în urma implicării sale în procesele vitale ale organismului poate provoca un efect patologic persistent omului sau animalelor, poate provoca moartea acestora sau poate avea un efect temporar de diminuare a capacităţii de acţiune.

În toxicologia militară se foloseşte şi noţiunea de „substanţe otrăvitoare", acestea sunt substanţe chimice toxice, destinate pentru încărcarea muniţiilor chimice şi a dispozitivelor, care constituie baza armei chimice utilizată în condiţiile de luptă.

Cantitatea de substanţă ce provoacă un efect toxic se numeşte *doză toxică* (DT). Toxicitatea este o proprietate a compuşilor chimici, care se caracterizează prin capacitatea lor de a provoca schimbări patologice în procesele biochimice şi fiziologice în celule şi a funcţiilor organismului, care duce la apariţia simptomelor intoxicaţiei, iar în cazuri severe de afectare – la deces. Gravitatea intoxicaţiei depinde de cantitatea de substanţă otrăvitoare pătrunsă în organism.

În studierea substanţelor cu acţiune letală, efectul toxic, de obicei, se apreciază prin indicele alternativ – moartea obiectului biologic. Cantitatea de substanţă, capabilă să provoace moartea, se numeşte *doză letală*.

Pe lângă dozele medii letale (concentraţiile medii letale), toxicologia militară stabileşte şi dozele toxice (concentraţiile), care provoacă afectări uşoare, medii şi grave. În continuare, sunt examinate diferite categorii de doze toxice, utilizate în toxicologia militară.

În practică, toxicologii frecvent utilizează dozele toxice cu eficienţă medie (ED_{50}) şi dozele toxice letale medii (LD_{50}), considerate veridice şi cu particularităţi caracteristice probabile. În scopul aprecierii cantitative, pot fi utilizaţi şi alţi indicatori ai toxicităţii, care caracterizează efectul parţial (ED_5, LD_5, ED_{16}, LD_{16}, ED_{84}, LD_{84}, ED_{95}, LD_{95} şi altele), situaţi între graniţele de sus şi de jos ale veridicităţii dependenţei doză-efect.

Toxicitatea substanţelor toxice depinde de structura chimică şi de mecanismul de acţiune. În tabelul 1 sunt daţi indicii toxicităţii la 15 compuşi chimici.

Tabelul 1

Toxicitatea unor substanțe, date din experimentele pe șoareci la introducerea intraperitoneală și intramusculară (DL_{50} mkg/kg, mkg x mol/kg), mecanismele de acțiune și simptomele intoxicației cu aceste toxice

Toxinele naturale și SO	Toxicitate, DL_{50}		Mecanismul acțiunii toxice	Simptomele intoxicației
	mkg/kg	mk x mol/kg		
KCN, NaCN	1×10^{4}	1×10^{4}	Blocul respirației tisulare la nivelul citocromului A_3	Convulsii, paralizii
Stricnina	1×10^{4}	1×10^{4}	Antagonistul receptorilor glicinici	Convulsii
Curare	1×10^{4}	1×10^{4}	Blocul colinoreceptorilor	Paralizii
Biciclofosfatul	35	1×10^{4}	Antagonistul GABA-receptorilor	Convulsii
Iperita	5×10^{4}	1×10^{4}	Dereglarea funcției și a structurii ADN-ului	Procese inflamatoro-necrotice, leucopenia
Tabunul	500	$3{,}1\times10^{4}$	Acțiunea anticolinesterazică	Convulsii, paralizii
Sarinul	150	1×10^{4}	Acțiunea anticolinesterazică	Convulsii, paralizii
VX	30	1×10^{4}	Acțiunea anticolinesterazică	Pierderea sensibilității
Tetrodotoxina	8	1×10^{4}	Blocul canalelor de Na^+ al fibrelor nervoase	Pierderea sensibilității, paralizii
Saxitoxina	8	1×10^{4}	Blocul canalelor de Na^+ al fibrelor nervoase	Pierderea sensibilității, paralizii
Batrahotoxina	2	1×10^{4}	Dereglarea metabolismului Na^+ în celulele nervoase și musculare	Dereglarea activității cardiace
Ricinul	7,8	1×10^{4}	Blocul sintetizării proteinelor în celule	Dereglarea metabolismului celular
Palitoxina	0,15	1×10^{4}	Dereglarea metabolismului Ca^{2+} în miocard și vasele coronare	Spasmul vaselor coronare, paralizia activității
Toxina botulinică	$2{,}6\times10^{5}$	1×10^{4}	Blocul depozitării și eliminării acetilcolinei	Paralizii

După cum s-a relatat mai sus, noţiunea de „toxicitate" subânţelege capacitatea substanţelor de a provoca dereglări ale proceselor biochimice şi biofizice, de obicei, în celule şi ale funcţiilor organismului. Termenul „dereglarea funcţiei fiziologice", în toxicologia militară, înseamnă proprietatea substanţelor toxice de a reduce capacitatea de acţiune şi de muncă, decesul. Toxicitatea se caracterizează prin cantitatea substanţei de a provoca efectul toxic, deci, depinde de doza toxică şi acţiunea ei asupra organismului. Criteriile de apreciere a gradului de toxicitate a substanţelor toxice sunt diferite şi depind de domeniul de activitate umană unde se foloseşte această substanţă. Aceste circumstanţe diferite sunt criteriile de apreciere a toxicităţii în toxicologia industrială, alimentară, comunală, legală în toxicologia militară.

Pentru aprecierea toxicităţii substanţelor chimice este importantă clasificarea în baza parametrilor toxicometriei (doze toxice şi concentraţii toxice).

În ultimele decenii, drept obiecte de studiu în toxicologia militară sunt substanţele toxice cu toxicitate înaltă, DL_{50}, care nu depăşeşte 0,5 mg/kg. În toxicologia militară, reprezentanţii tipici ai substanţelor toxice cu toxicitate înaltă sunt substanţele otrăvitoare cu acţiune neuroparalitică, DL_{50} în experimentele de laborator pe animale (şoareci şi şobolani) constituie a zecea sau a suta parte dintr-un 1 mg/kg, în experimentele pe animalele mai mari (iepuri şi câini), la introducerea i/v – de la 0,03–0,15 mg/kg, iar pe cale respiratorie, CL_{50} – 0,02–0,5mg*min/l.

Clasificarea substanţelor toxice, bazată pe parametrii toxicităţii acute, determină gradul toxicităţii substanţei otrăvitoare. Însă există şi noţiunea de acţiune toxică, care demonstrează semnele calitative de bază ale afectării.

Prin caracterul acţiunii toxice a substanţelor asupra organismului se subânţelege ansamblul viziunilor despre mecanismul de acţiune toxică, formarea proceselor patofiziologice şi a simptomelor de bază, dinamica dezvoltării lor şi alte laturi ale acţiunii toxice a substanţei.

Particularităţile caracteristice ale acţiunii toxice a substanţei asupra organismului stau la baza clasificării toxicologice (fiziologice) a substanţelor otrăvitoare şi a toxinelor.

După cum s-a relatat mai sus, doza toxică se numeşte cantitatea de substanţă capabilă să provoace un anumit efect toxic.

Pentru apreciere cantitativă a toxicităţii substanţelor, în toxicologia militară se folosesc următoarele categorii de doze toxice:

• doza letală medie DL_{50} (folosită la pătrunderea ST parenteral, prin ingestie, percutant) şi concentraţia letală medie CL_{50} (folosită la pătrunderea toxicului prin respiraţie); această doză provoacă decesul la 50% din afectaţi;

• doza letală absolută DL_{95} şi CL_{95}, capabile să cauzeze decesul la 90–100% din afectaţi;

• doza letală minimă DL_5 şi CL_5, capabile să provoace decesul la 0–10% din afectaţi;

• doza medie incapacitantă (de dereglare a capacităţii de acţiune) ID_{50} şi IC_{50}, capabile să scoată 50% din cei afectaţi din capacitatea de acţiune;

• doza medie eficientă ED_{50} şi EC_{50}, capabile să provoace la 50% din afectaţi simptome pronunţate de afectare;

• doza medie de prag DP_{50} şi CP_{50}, capabile să producă la 50% din cei afectaţi simptome iniţiale de intoxicaţie;

• concentraţia limitat permisă CLP^3 şi CLP, incapabile să producă simptome de afectare.

Valorile dozelor toxice diferă în funcţie de căile de pătrundere a toxicului în organism.

La pătrunderea pe cale parenterală, prin piele, prin mucoasele ochiului şi la ingerarea în tractul digestiv, dozele toxice, de regulă, se măsoară prin raportul cantităţii de substanţă şi unitatea de masă corporală (de exemplu, în mg/kg, mkg/kg, mol/kg etc.).

În ultimul timp, în literatură se indică doze toxice care reprezintă raportul dintre cantitatea de toxic şi suprafaţa tegumentelor (mg/m^2, mol/m^2).

Substanţele cu acţiune letală au toxicitate înaltă din cauza capacităţii lor de a provoca unele dereglări. Schimbările biochimice şi biofizice, care ocupă o poziţie importantă în dereglarea proceselor metabolice, bioenergetice şi homeostazice în organismul mamiferelor sunt procese de importanţă vitală.

În funcţie de tipul proceselor provocate de toxic, substanţele otrăvitoare, toxinele naturale şi substanţele toxice se pot împărţi în:

1) substanţe cu acţiune selectivă neurotropă (tetrodoxina, saxitoxina, batrahotoxina); neurotoxicitatea lor este cauzată de dereglarea funcţiei canalelor ionice ale fibrelor nervoase, a funcţiei sinapselor excitabile (colinergice şi altele): compuşii organofosforici (sarin, soman, VX gaze etc.)

cu acţiune anticolinesterazică şi excitarea receptorilor colinergici (toxina botulinică, veninul de scorpion cu dereglarea proceselor de menţinere şi de eliminare a acetilcolinei în structurile receptorului colinergic);

2) substanţe cu acţiune selectivă cardiotoxică: batrahotoxina, palitoxina, care provoacă dereglarea metabolismului ionilor de Na^+ în celulele nervoase şi miocard (glicozidele cardiace, palitoxina interacţionează cu receptorii vaselor coronariene şi căile de conductibilitate a miocardului);

3) substanţe citotoxice, care deregleazǎ structura acizilor dezoxiribonucleici şi funcţia aparatului genetic în celule, inclusiv şi a biosintezei proteinelor (iperitele şi colhicina deregleazǎ procesele de replicare şi sinteză a proteinelor; amanitina, iperita deregleazǎ procesele de transcripţie; ricinul, toxina difteriinică deregleazǎ procesele de translaţie);

4) substanţe citotoxice, care deregleazǎ sinteza compuşilor macroergici în celule; iperitele, levizita şi altele deregleazǎ sintetizarea compuşilor macroergilor la etapa fosforilării anarobe; acidul cianhidric şi sărurile lui deregleazǎ procesele de sinteză a macroergilor la etapa fosforilării oxidative;

5) substanţe cu acţiune specifică membranotropă, care deregleazǎ funcţia celulelor alveolare (pinocitelor din rândul I şi II) şi a endoteliului capilarelor vaselor sanguine pulmonare, provocând mărirea permiabilităţii lor (clorul, fosgenul, difosgenul şi altele).

În condiţiile contemporane, toxicologia militară realizează următoarele *obiective:*

- elaborează teoria şi practica identificării substanţelor toxice de luptă şi a altor toxice în ţesuturile biologice, produse alimentare, apă, aer, utilizând mijloacele şi metodele chimiei toxicologice;
- studiază proprietăţile substanţelor toxice de luptă şi ale altor compuşi chimici, manifestările patomorfologice, care apar în urma pătrunderii toxicelor în organism pe diferite căi; stabileşte dozele toxice, valorile dozelor şi ale concentraţiilor, care nu diminuează capacitatea de luptă a efectivului;
- studiază mecanismul de acţiune al substanţelor toxice de luptă şi al altor agenţi toxici la diferite nivele de integrare în organism sub acţiunea selectivă şi a patogeniei intoxicaţiei, stabilind organotropismul compusului chimic, ţinta selectivă de interacţiune la nivel biochimic, molecular-membranos, celular, organ şi sistem de organe, dependenţa reacţiei de răspuns a organismului de doza substanţei (toxicodinamica) şi stadiul biotransformării toxicului în organism (toxicocinetica); legăturile dintre structura şi toxicitatea substanţelor fiziologic active;

• elaborează metode eficiente de tratament specific (cu antidoturi), terapie intensivă şi reanimare în intoxicaţiile cu substanţe toxice de luptă;

• studiază aspectele social igienice ale poluării mediului ambiant cu substanţele toxice de luptă în focarele chimice, în focarele secundare, care se formează în urma accidentelor la întreprinderile industriei chimice; elaborează mijloace şi metode eficiente de protecţie şi preîntâmpinare a leziunilor cu substanţe toxice.

În acest context, toxicologia militară realizează obiectivele caracteristice toxicologiei profilactice (ecotoxicologiei).

Clasificarea toxicelor şi a intoxicaţiilor

Clasificarea toxicelor

Numărul de compuşi chimici utilizaţi în prezent în diferite domenii şi în condiţii casnice, este foarte mare, iar caracterul acţiunilor lor biologice este variat, de aceea este necesar să se utilizeze câteva tipuri de clasificări ale toxicelor.

Acestea se împart în două grupuri: *generale*, bazate pe un anume criteriu general, care este caracteristic pentru toate substanţele chimice şi *speciale*, care redau legătura dintre anumite proprietăţi fizico-chimice ale substanţei şi manifestările intoxicaţiilor.

Principiile de clasificare a toxicelor (otrăvurilor)

I. Generale

- După proprietăţile chimice (chimică).
- După scopul utilizării (practică).
- După gradul toxicităţii (igienică).
- După tipul de acţiune a toxicului (toxicologică).
- După specificitatea toxicităţii.

II. Speciale

- După tipul de dezvoltare a hipoxiei (fiziopatologică).
- După mecanismul de interacţiune cu sistemele de fermenţi (chimicopatologică).
- După caracterul sechelelor biologice ale intoxicării (biologică).
- După gradul de cancerogenitate etc.

Deseori, se utilizează clasificarea chimică, care prevede împărţirea tuturor compuşilor chimici în organici, anorganici. Reieşind din nomenclatura chimică adoptată, se determină clasa şi grupa acestor compuşi.

O mare importanţă pentru profilaxia otrăvirilor o are clasificarea practică a toxicelor. Se deosebesc:

1) toxicele industriale, utilizate în sfera de producţie; printre care sunt dizolvanţii organici (dicloretan), carburanţii (metan, propan, butan), coloranţii (anilina), agenţii frigorifici (freon), reagenţii chimici (alcool metilic) etc.;

2) chimicalele toxice, utilizate împotriva dăunătorilor culturilor agricole: pesticidele clororganice (hexacloran, policlorpinen etc.); insecticidele fosfoorganice (carbofos, clorofos, fosfamid, 3-clormetafos, metilmercaptofos etc.); compuşii organici ai mercurului (granozan etc.); în funcţie de utilizarea pesticidelor se deosebesc: insecticidele (anihilează insectele); acaricidele (anihilează acarienii); zoocidele (distrugători de rozătoare); fungicidele (distrugătoare de fungi; bactericidele (bacteria); ierbicidele cu acţiune distrugătoare asupra culturilor; defoliantele şi desecantele;

3) preparatele medicamentoase, cu clasificarea lor farmacologică;

4) chimicatele de uz casnic: suplimenţi alimentari (acid acetic); produse de curăţire, de igienă personală şi cosmetice;

5) toxicele de provenienţă vegetală şi animală, care se conţin în diverse plante şi ciuperci (aconite, ţicuta), animale şi insecte (şerpi, albine, scorpioni); ele provoacă otrăvirea prin veninurile nimerite în organismul uman;

6) substanţele toxice de luptă (STL), destinate ca arme toxice pentru distrugerea în masă a oamenilor (sarin, iperită, fosgen). Clasificarea igienică (S. D. Zaugolnicov, 1970) este recunoscută pe larg. La baza acesteia stă aprecierea calitativă a gradului toxicităţii compuşilor chimici, după aprecierea experimentală a concentraţiilor letale medii CL_{50}, DL_{50} şi concentraţiile maxim admisibile ale lor.

Tabelul 2

Clasificarea substanţelor toxice utilizate în toxicologia militară

Gradul de toxicitate	Valorile DL_{50}, mg/kg		CL_{50}, mg x min/l
	intramuscular, subcutan	percutan	prin inhalare
I. Toxicitate foarte înaltă	< 0,5	< 15	< 2
II. Toxicitate înaltă	0,5–10	15–100	2–20
III. Toxicitate moderată	10–150	100–500	20–200
IV. Toxicitate minimală	> 150	> 500	> 200

Pentru toxicologia clinică, o importanţă mare are clasificarea toxicologică, divizarea substanţelor chimice după caracterul acţiunii toxice asupra organismului. Această clasificare ne permite să stabilim diagnosticul preventiv al intoxicaţiilor, să elaborăm metode de profilaxie şi tratament al afectărilor toxice şi să determinăm mecanismul lor de dezvoltare (*tabelul 3*).

Tabelul 3

Clasificarea toxicologică a otrăvurilor

Caracterul general al acţiunii toxice	Otrăvurile caracteristice
Acţiune neuroparalitică (bronhospasm, dispnee, tremor, paralizii)	Insecticidele fosfoorganice (clorofos, carbofos), nicotina, anabazina, STL (sarin = VX gaze etc.)
Acţiune dermato-resorbtivă (modificări inflamatoare locale şi necrotice asociate cu fenomene de intoxicaţie generală)	Dicloreta, hexacloranul, STL (iperita, levizita), acidul acetic, arsenicul şi compuşii lui, mercurul sublimat
Manifestări toxice generale (convulsii, hipoxie, comă, edem cerebral, paralizie)	Acidul cianhidric şi derivaţii săi, gazul de cahlă, alcoolul şi derivaţii săi, STL (clorcian)
Substanţe asfixiante cu acţiune sufocantă (edem pulmonar toxic)	Oxizii de azot, STL (fosgen, difosgen)
Substanţe iritante şi lacrimogene	Clorpicrina, STL (adamsită, CS, CR etc.), vaporii acizilor tari şi bazele
Acţiune psihotomimetică (dereglarea activităţii psihice şi a conştiinţei)	Narcoticele (cocain, opium), atropinele, STL, LSD, BZ

Trebuie de menţionat că această clasificare este una generală, de aceea se mai utilizează o altă clasificare a „specificităţii acţiunii toxicului – acţiunea selectivă.

Tabelul 4

Clasificarea otrăvurilor după „acţiunea selectivă"

Caracterul „acţiunii selective"	Toxicele specifice
„Cardiacă" Acţiune cardiotoxică (dereglări de ritm şi conductibilitate, distrofia toxică a miocardului)	Glicozidele cardiace (digitalice, digoxin, lanatozid), antidepresantele triciclice (imipramina, amitriptilina), toxicele vegetale (aconita, chinina), zootoxinele (tetrodotoxina), sărurile de bariu, potasiu
„Neurogenă" Acţiune neurotoxică (dereglarea activităţii psihice, coma toxică, hiperkinezii, paralizii)	Preparatele psihofarmaceutice (analgetice opioide, tranchilizante, sedative), compuşii fosfoorganici, gazul de cahlă, izoniazidele sintetice (tubazid, ftivazid), alcoolul şi analogii săi
„Hepatică" Acţiune hepatotoxică (distrofia toxică a ficatului)	Hidrocarburile clorurate (dicloretan), ciupercile otrăvitoare *Amanita Faloides*, fenolii şi aldehidele
„Renală" Acţiune nefrotoxică (nefropatia toxică)	Compuşii metalelor grele, etilenglicolul, acidul oxalic
„Hematologică" Acţiune hematotoxică (hemoliza, methemoglobinemiile)	Anilina, nitriţii, hidrogenul arseniat
„Gastrointestinală" Acţiune gastroenterotoxică	Acizii tari şi bazele, compuşii metalelor grele şi ai arseniului

S-a observat că formele grave de otrăvire sunt însoţite de fenomene evidente de hipoxie. De aceea a fost propusă divizarea toxicelor după tipul de dezvoltare a hipoxiei (*tabelul 5*).

Tabelul 5

Clasificarea fiziopatologică a toxicelor (după tipul de dezvoltare a hipoxiei)

Tipul hipoxiei	Toxicele specifice
Hipoxia exogenă (presiunea parţială a oxigenului diminuată în aerul inspirat)	Gazele inerte, azotul, hidrogenul, bioxidul de carbon
Hipoxia respiratorie (inhibiţia centrului respirator) şi hipoxia muşchilor respiratori	Substanţele narcotice (opium), miore laxante (listenon). Insecticidele fosfoorganice şi substanţele colinolitice
Hipoxia circulatorie (dereglarea microcirculaţiei, şoc exotoxic)	Dermato-vezicantele (iperita), sufocantele (fosgen) dicloretanul, compuşii arsenicului
Hipoxia hemică (dereglarea transportului de oxigen)	Acidul acetic, aniline, nitriţi, monoxidul de carbon, hidrogenul arseniat
Hipoxia tisulară (dereglarea proceselor de oxidare tisulară)	Cianidele, compuşii metalelor grele, floracetatul
Hipoxia mixtă (îmbinarea unor tipuri de hipoxie)	Dicloretanul, compuşii fosfoorganici, acidul acetic, preparatele psihofarmacologice

Hipoxia survine în urma acţiunii toxicelor asupra sistemelor fermentative. Deseori, esenţa acestor mecanisme fiziopatologice nu este evidentă, dar acumularea cunoştinţelor a permis descifrarea bazelor moleculare de acţiune a toxicelor asupra organismului. Clasificarea toxicelor după criteriul chimico-patologic este redată în *tabelul 6*.

Tabelul 6

Clasificarea chimico-patologică a toxicelor (după A. A. Pokrovskii, 1962)

Acțiunea toxicului asupra fermenților	Toxicele specifice
Analogii structurali ai fermentului (substratului), care interacționează competitiv	Compuşii fosfororganici şi alte toxice, anticolinesterazicele, maloniatele, cicloserina etc.
Analogii mediatorilor	Inhibitorii MAO (iprazid)
Analogii cofermenților	Antivitaminele: PP (hidrazidul acidului izonicotinic), B_6 (dezoxipiridoxina) etc.
Analogii aminoacizilor	Penicilina, levomicetina, aureomicina etc.
Precursorii analogilor structurali din care rezultă inhibitorii fermenților	Alcoolii superiori (etilenglicol), alcoolul metilic etc.
Compuşi care blochează grupele funcționale ale proteinelor sau ale fermenților	Cianidele, sulfura de hidrogen, monoxidul de carbon, methemoglobinizantele etc.
Toxicele biologice care conțin fermenți ce dezintegrează structurile proteice	Veninul de la şarpe şi de la insecte, toxinele bacteriene (colagenazele)
Compuşii ce denaturează proteina	Acizii şi bazele tari, solvenții organici

În alte clasificări speciale, otrăvurile sunt divizate după urmările biologice specifice ale toxicelor (alergene, teratogene, mutagene, supramutagene, cancerogene) şi după gradul de severitate a manifestărilor (înaltă, medie, nesemnificativă), ceea ce are o importanță majoră pentru anumite ramuri ale biologiei şi ale medicinei.

Clasificarea otrăvirilor

Clasificarea otrăvirilor, ca boli de etiologie chimică, are la bază trei principii: etiopatogenetic, clinic şi nozologic.

Principiile clasificării otrăvirilor

I. Etiopatogenetic

- După cauza apariţiei: accidentale, intenţionate.
- După condiţiile (locul) de dezvoltare: industriale, casnice, iatrogene.
- După calea de penetrare a toxicantului (peroral, inhalatoriu etc.).
- După originea toxicului (medicamentos, vegetal, animal).

II. Clinic

- După particularităţile clinice evolutive (acute, cronice).
- După severitatea îmbolnăvirii (uşoare, de gravitate medie, grave).
- După prezenţa complicaţiilor (complicate).
- După sfârşitul îmbolnăvirii (cu sfârşit letal).

III. Nozologic

- Conform denumirii toxicelor (grupa, clasa).

Conform principiului etiopatogenetic, otrăvirile se diferenţiază după cauza apariţiilor lor.

Clasificarea etiopatologică a otrăvirilor

I. Otrăviri accidentale:
- situaţii neprevăzute (avarii) industriale sau casnice;
- alcoolice sau narcotice;
- supradozare cu preparate medicamentoase (iatrogene);

II. Otrăviri premeditate:
- criminale: cu scop de omor, de creare a situaţiilor extreme, teroristice;
- suicid: veridice, demonstrative;
- de luptă.

Otrăvirile accidentale evoluează indiferent de voinţa bolnavului: în urma autotratării şi a supradozării cu preparate medicamentoase (cu analgezice în cazul sindromului algic sau cu sedative în caz de insomnii), ca urmare a erorilor de administrare a medicamentelor şi în cazuri extreme (explozii, eliminări de gaze) atât în industria chimică, cât şi în condiţii de laborator sau casnice (cum ar fi: incendii provocate de diferite dereglări ale sistemului de încălzire).

Otrăvirile premeditate sunt legate de administrarea conştientă a substanţelor toxice cu scop de suicid (otrăviri suicidale), cu scop terorist sau omoruri (otrăviri criminale).

Otrăvirile de luptă sunt legate de administrarea compuşilor toxici în calitate de armă chimică.

Otrăvirile suicidale pot avea caracter demonstrativ, cu scop de simulare a suicidului. În anii '70 ai secolului trecut, în lume, au fost înregistrate aproximativ 120 de suiciduri fără deces letal şi 13 cu deces letal la 100 de mii locuitori, ceea ce reprezintă o problemă socială gravă de ordin psihologic. S-a confirmat faptul că 10–15% din toate otrăvirile suicidale sunt efectuate de către oameni bolnavi psihic.

Otrăvirile industriale apar în urma acţiunii asupra organismului a toxicelor industriale, utilizate exclusiv în industria dată sau în laboratoare în cazul nerespectării tehnicii de securitate în timpul muncii.

Otrăvirile casnice (habituale) ţin de viaţa cotidiană a omului contemporan, în urma păstrării sau a utilizării incorecte a diverselor medicamente, chimicale sau în cazul administrării necontrolate a alcoolului şi analogilor săi.

Otrăvirile iatrogene survin din cauza comiterii unor greşeli de către personalul medical din instituţii medicale sau de către farmacist şi în caz de supradozare.

În practica medicală, frecvent se utilizează clasificarea otrăvirilor exogene în funcţie de calea de pătrundere a toxicului în organism (percutană, perorală, prin inhalare), fapt ce influenţează semnificativ caracterul măsurilor de acordare a primului ajutor medical.

Printre otrăvirile casnice, o pondere mai mare au otrăvirile perorale, care sunt cauzate de pătrunderea toxicului pe cale bucală. La această categorie se referă intoxicaţiile alimentare. Pe când cele industriale pot fi inhalatorii sau percutane (prin piele).

Otrăvirile cauzate de pătrunderea toxicului din mediul exterior în interiorul corpului uman se numesc otrăviri exogene, pe când cele produse de proprii metaboliţi umani – endogene.

Otrăvirile cauzate de medicamente se numesc otrăviri medicamentoase, în industrie – industriale, de alcool – alcoolice etc.

Conform gradului de gravitate se deosebesc otrăviri uşoare, de gravitate medie, grave, extrem de grave şi letale. Aprecierea formelor menţionate direct depind de manifestarea simptomelor clinice şi într-o măsură mai mică de doza administrată. Este cunoscut faptul că complicaţiile (pneumoniile, insuficienţa renală acută etc.) agravează pronosticul oricărei patologii, de aceea otrăvirile însoţite de complicaţii au caracter grav.

În toxicologia clinică se delimitează anumite entităţi nozologice ale otrăvirilor, care pot fi provocate de diverse substanţe cu patogeneza co-

mună acţiunii toxice, manifestărilor clinice şi tabloului clinic. De aceea, clasificarea nozologică este bazată pe denumirea separată a preparatelor chimice (de exemplu: alcoolul metilic, arseniu, monoxidul de carbon etc.) sau altă grupă de preparate (barbiturice, acizi, baze).

Este posibilă utilizarea denumirilor din întreaga clasă de substanţe, care se întrebuinţează la fel (chimicotoxicele, prepratele medicamentoase) sau au aceeaşi etiologie (toxice vegetale, animale şi sintetice), dar în asemenea cazuri nu se utilizează clasificarea nozologică a otrăvirilor, dar cea de tip, necesară pentru sistematizarea formelor de îmbolnăviri de etiologie chimică.

PRINCIPIILE GENERALE DE DIAGNOSTIC ALE INTOXICAȚIILOR

Principiile de diagnostic ale intoxicațiilor exogene acute

Diagnosticul intoxicațiilor determină tipul îmbolnăvirii după etiologia chimică, fiind stabilit în urma acțiunii substanțelor toxice neidentificate asupra organismului uman.

Diagnosticul se constituie din 3 componente: diagnosticul clinic, diagnosticul de laborator și cel patomorfologic.

Diagnosticul clinic se bazează pe datele din anamneză, rezultatul inspectării locului accidentului, analizându-se tabloul clinic a îmbolnăvirii, utilizând metodele instrumentale, pentru a accentua simptomele specifice ale intoxicației; diagnosticul clinic se stabilește de către medicul, care acordă ajutorul medical bolnavului în perioada prespitalicească sau în staționar.

Diagnosticul de laborator are ca obiectiv atât identificarea calitativă și cantitativă a substanței toxice în substraturile biologice ale organismului (sânge, urină, lichidul cefalorahidian, țesuturi etc.), cât și evidențierea schimbărilor în mediile biologice în laboratorul clinic și biochimic și se efectuează de către experții chimiști și toxicologi.

Diagnosticul patomorfologic are scopul de a depista semnele specifice postmortem ale unor intoxicații cu substanțe toxice, pe care se bazează expertiza medico-legală.

Diagnosticul clinic

Diagnosticul clinic al intoxicațiilor acute evidențiază simptomele specifice, caracteristice acțiunii anumitor substanțe sau a unui grup întreg de compuși chimici, identici după proprietățile fizico-chimice și după principiul „toxicității selective" asupra organismului. De exemplu: dereglarea activității psihice – șoc, comă, excitări psihomotorii și alte manifestări ale encefalopatiei toxice cu preparate psihotrope, substanțe narcotice, barbiturice, neuroleptice etc.

Diagnosticul „intoxicație cu toxic necunoscut" nu ne permite să efectuăm terapia specifică, de aceea în cazul intoxicațiilor acute se acordă o atenție deosebită studierii simptomelor clinice, anamnezei sau informației

de la locul accidentului, obligatoriu se stabilește tipul de substanță toxică, care a provocat intoxicația (alcool, substanțe somnifere, lichide ce provoacă arsuri), pentru a efectua investigațiile de laborator necesare în cazul survenirii decesului bolnavului, investigația chimico-legală și patomorfologică.

Pentru stabilirea diagnosticului clinic preventiv, o mare importanță au datele din anamneză și informațiile de la locul accidentului. Trebuie de ținut cont de faptul, că patologia intoxicațiilor acute face parte din categoria cazurilor accidentale, cu un timp dozat și un anumit loc de acțiuni. Acești parametri pot fi esențiali pentru stabilirea diagnozei și pentru principiile de efectuare a tratamentului. De exemplu: dacă de la momentul ingerării substanțelor somnifere (barbiturice) a trecut mai mult de 3 ore, iar bolnavul se află în conștiință, luând în considerație particularitățile fizico-chimice ale acestor preparate, în timpul apropiat simptome nu vor apărea și nu sunt necesare măsurile de tratament. Iar, dacă în aceeași situație interpretăm folosirea chiar a unei cantități mici de SOF, atunci, știind despre existența perioadei latente a acestei intoxicații, suferindul este lăsat sub supraveghere nu mai puțin de 6–8 ore și se indică măsuri de tratament profilactic. Unele date din anamneză nu trebuie exagerate, îndeosebi la bolnavii cu intoxicații suicidale, care ar masca timpul și tipul substanței toxice ingerate sau în cazul în care pur și simplu nu se cunoaște denumirea concretă a toxicului.

Pentru stabilirea diagnosticului preventiv al intoxicației acute, îndeosebi la bolnavii în stare comatoasă, importantă este investigarea locului accidentului, unde mereu se pot găsi obiecte interesate: veselă folosită în consumul de alcool sau al derivaților lui, cutii originale de la chimicale casnice sau substanțe medicamentoase, mirosuri străine, mase vomitive etc.

Preparatele medicamentoase suspecte și alte substanțe chimice, trebuie să fie prezentate ca substanțe-dovezi la spitalizarea bolnavului.

Astfel, la locul accidentului trebuie obligatoriu să se stabilească cauza intoxicației și după posibilități să se identifice tipul substanței toxice, cantitatea lui și căile de pătrundere în organism, timpul intoxicației, concentrația toxicului în soluție sau doza preparatelor medicamentoase. La internarea pacientului cu intoxicații acute, lucrătorii medicali de la „Asistența de Urgență" sau alte persoane, care acordă prim-ajutor medical la locul accidentului, trebuie să comunice aceste date medicului din staționar. Aceste date importante se vor înregistra în fișa de observație a bolnavului din staționar, care servește drept sursă oficială pentru organele judiciare. O

importanţă deosebită are investigarea locului de accident şi obiectele care confirmă intoxicaţiile mortale. Aceste acte, de obicei, le îndeplineşte expertul medico-legist şi anchetatorul.

Diagnosticul instrumental (funcţional)

Diagnosticul instrumental (funcţional) este un factor semnificativ în stabilirea diagnosticului clinic al intoxicaţiei.

Metoda electroencefalografică, tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică ne permit să stabilim caracterul schimbărilor bioelectrice ale activităţii creierului şi a structurilor tisulare. Aceasta ne permite să efectuăm diagnosticul diferenţial al intoxicaţiilor cu substanţe toxice psiho- şi neurotrope, cu comoţie cerebrală şi dereglarea circulaţiei intracraniene, îndeosebi în stare de comă şi, de asemenea, ne permite să stabilim gravitatea intoxicaţiei şi pronosticul.

Metoda electrocardiografică (ECG) şi EEG se folosesc pentru a stabili caracterul şi gradul lezării toxice a SNC şi a inimii: dereglări de ritm şi conductibilitate, distrofia miocardului; înregistrarea ECG şi EEG se efectuează după metodele standarde.

În ultimul timp, pentru stabilirea stării de gravitate şi a prognozei intoxicaţiei acute se foloseşte metoda integrală – cardiointervalografia (analiza matematică a ritmului cardiac) după parametrii esenţiali: M_o – moda RR, intervalul ECG; AM_o – modul amplitudinii de răspândire a intervalului QR, IN – indicele de tensiune (Baevschii M. R., 1979).

La adulţi, intoxicaţia cu gravitate medie corespunde următorilor indicatori MARS: M_o=0,58–0,67s, AM_o=28,3–34,0%, IN=304–800 u.c; în cazul intoxicaţiei grave: M_o=0,54–0,64s, AM_o=46,0–50,0%, IN=9001700 u.c, ceea ce confirmă activitatea accentuată a sistemului nervos parasimpatic, considerată o stare de decompensare. Pentru înregistrarea parametrilor indicaţi, la patul pacientului se plasează monitorul computerului din complexul „ELON-001M2".

Determinarea principalilor indici din sistemul hemodinamic minut-volumul şi volum-bătaie a cordului este o condiţie obligatorie pentru reanimarea unui pacient cu dereglări serioase ale funcţiei sistemului cardiovascular de etiologie toxică. Prioritate se acordă metodelor expres şi neinvazive de examinare a hemodinamicii, de exemplu: electro-pletsmografiei impedante, bazată pe măsurarea rezistenţei electrice a obiectului analizat cu caracter hemodinamic.

Diagnosticul instrumental al dereglărilor de respiraţie în intoxicaţii acute determină starea şi tipul hipoxiei, care este o complicaţie permanentă a intoxicaţiilor, dar şi modificarea acido-bazică a sângelui. Pentru aceasta se efectuează oxihemometria şi spirografia cu ajutorul aparatelor speciale şi micrometodele pentru determinarea stării acido-bazice a sângelui. Pentru stabilirea diagnosticului urgent şi pentru efectuarea tratamentului combustiilor chimice ale căilor respiratoriei superioare, atelectaziei şi altele se utilizează fibrobronhoscopia.

Investigaţiilor radiologice ale leziunilor toxice ale organelor cavităţii abdominale şi ale pulmonilor au o importanţă deosebită, având funcţia de control al tratamentului pneumoniei şi hiperhidratării organismului.

Diagnosticul instrumental (endoscopia de urgenţă şi radiografia) se efectuează, în primul rând, pentru a determina starea şi tipul combustiei esofagului şi stomacului. În urma acestor investigaţii, informaţiile necesare se obţin în primele 2–3 zile de la debutul intoxicaţiei şi după 3–4 săptămâni, în perioada când apar primele semne de cicatrizare şi deformare a organelor cu dereglarea tranzitului digestiv.

Deosebit de important, în ultimul timp, este diagnosticul de urgenţă al leziunilor toxice ale ficatului şi rinichilor, efectuat prin metoda radioizotopă, care constă în administrarea intravenoasă a radioindicatorului (I^{131}, hipuran etc.), cu aprecierea pasajului în ficat şi rinichi cu ajutorul gammacamerei. Diagnosticul cu radioizotopi permite investigarea hemodinamicii locale. Ficatul şi rinichii sunt cele mai sensibile organe la acţiunea substanţei toxice. Durata optimală de efectuare a investigaţiilor este de câteva ore după intoxicaţie (faza toxicogenă) şi diferenţierea de faza somatogenă (2–3, 7–15, 30–40 de zile). Normalizarea indicilor funcţionali ai ficatului şi rinichiului are loc mai târziu decât însănătoşirea clinică a bolnavilor.

Ultrasonografia are un rol important în stabilirea diagnosticului diverselor intoxicaţii în faza somatogenă, în cazul suspectării abceselor în plămâni, al prezenţei lichidului în cavitatea abdominală, al pancreatitei, al peritonitei etc. În primele ore ale fazei toxicogene, în cazul intoxicaţiilor perorale cu medicamente (pastile), cu ajutorul ultrasonografiei se poate verifica prezenţa lor în stomac până şi după lavajul gastric.

Diagnosticul de laborator

Diagnosticul de laborator vizează 3 domenii importante:

1) investigațiile toxicologice specifice (calitative și cantitative) pentru depistarea urgentă a substanței toxice în mediile biologice ale organismului;

2) investigația biochimică specifică cu scopul de a determina caracterul patologiei date prin schimbările biochimice ale componentelor sângelui;

3) investigațiile biochimice nespecifice pentru aprecierea gravității leziunilor toxice ale funcțiilor ficatului, rinichilor și ale altor organe și sisteme.

O particularitate a analizei chimico-toxicologice este necesitatea de a folosi metoda-expres instrumentală pentru determinarea substanței toxice în mediile biologice ale organismului (sânge, urină, lichidul cefalorahidian, soluția de dializă) într-un timp foarte scurt (1–2h). În aceste cazuri, metodele instrumentale fizico-chimice (cromatografie, cromatografia lichido-gazoasă, cromato-mass-spectrometria) sunt foarte eficiente. Alegerea metodei prin strat subțire depinde de proprietățile fizico-chimice ale substanței toxice, care provoacă intoxicație și de metodele de extragere din diverse medii biologice.

În laboratorul toxicologic de diagnostic, deseori se utilizează metoda cromatografiei lichido-gazoase, particularitățile căreia sunt: specificitatea înaltă și sensibilitatea acesteia, rapiditatea investigațiilor (10–15 min.), cantitatea mică a substratului biologic, efectuarea simplă a metodei, obiectivitatea rezultatelor primite, posibilitatea de a utiliza aparate de tip „Cristal", dar și aparate performante de import „Adjilet", „Simadzu" și altele. Cu ajutorul acestei metode se determină cantitatea și calitatea unor toxice și ale unor metaboliți ai acestora, ceea ce este foarte important în alegerea metodelor de tratament.

Metodele imunochimice contemporane au o sensibilitate înaltă, o interpretare simplă a rezultatelor, care permit ca probele să se investigheze, fără să fie supuse unei pregătiri speciale și de aceea sunt eficiente în diagnosticul screening expres. Totodată, aceste metode permit identificarea substanțelor toxice concrete și a grupurilor de substanțe cu structură chimică comună (de exemplu: barbituricele, benzodiazepinele).

Din aceste considerente, rezultatul negativ al investigației evidențiază lipsa tuturor substanțelor din acest grup, dar pentru a identifica o substanță concretă, este necesară confirmarea acesteia prin metodele fizico-chimice.

Pentru efectuarea investigațiilor imunochimice, mai des se utilizează aparatele de la firma „Ebbot", de exemplu: „Axim".

Tot cu acest scop se utilizează și testele-fâșii speciale pentru diagnostic, pe care se aplică corpii imuni specifici pentru anumite grupuri de toxice, de exemplu: opioizi, alcool, amfetamin, canabioizi, SOF etc. Această metodă imunochimică nu necesită utilizarea aparatajului și a tehnologiilor sofisticate, rezultatele reacției se analizează vizual și din aceste considerente, metoda poate fi utilizată pe teren, la locul accidentului, pe câmpul de luptă etc.

Utilizarea metodelor contemporane ale analizei chimico-toxicologice în practica curativă și argumentarea diagnosticului clinic permit efectuarea controlului sistematic asupra dinamicii eliminării toxicelor din organism în procesul de folosire a diverselor metode de detoxifiere artificială și aprecierea raportului dintre concentrațiile toxicelor și celor ale metaboliților în diverse medii biologice.

Pentru a argumenta necesitatea efectuării analizelor de laborator, este important să cunoaștem diagnosticul clinic al intoxicației, care apreciază direcția investigării și identificării anumitor grupuri de toxice (barbiturice, hidrocarburi, SOF etc.).

Etapele investigațiilor chimico-toxicologice în scopuri clinice, care se efectuează în laboratoarele speciale (toxicologice) și centrele de tratare a intoxicațiilor, sunt prezentate mai jos.

1) *La etapa prespitalicească,* echipa de urgență colectează (la locul accidentului) probele (mostrele), care inițial confirmă faptul intoxicației (medicamente, prafuri, pastile, fiole, lichid suspect în veselă, în campanie, apă, alimente, plante etc.). Toate probele colectate, pentru a fi expediate în laborator, trebuie ambalate în veselă bine astupată cu dopuri de cauciuc, pachete de celofan, containere speciale etc.

Dacă se efectuează lavajul gastric, atunci prima porțiune a apei (100–150 ml) se calcetează într-un flacon bine astupat și se expediază, odată cu pacientul, în staționar sau direct în laborator.

În cazul suspecției intoxicațiilor cu toxice, de exemplu, monooxidul de carbon și altele, cu o perioadă toxicogenă foarte scurtă este necesar, după evacuarea pacientului din focar, să se colecteze sânge dintr-o venă magistrală (5–10 ml) într-un flacon astupat.

2) *În staționar,* probele de sânge și urină se colectează până a se începe terapia infuzională (pentru probele de sânge, este convenabil să se folosească flacoanele de la antibiotice, curate; în fiecare flacon se adaugă heparină, ca anticoagulant – 1 picătură la 5 ml de sânge.

3) *Medicul toxicolog apreciază* direcţia depistării anumitor substanţe toxice în baza datelor clinice şi de diagnostic instrumental, evidenţierea altor monstre afirmative pentru diminuarea ariei investigaţiilor toxicelor suspectate.

4) *Investigaţiile chimico-toxicologice propriu-zise se efectuează* la prima etapă, care prevede eliminarea substanţei toxice din materialul biologic şi alte probe.

Etapa a doua a analizei chimico-toxicologice este aprecierea calitativă şi identificarea unei sau altei substanţe sau grupe de substanţe, prin intermediul reacţiilor chimice sau al metodelor fizico-chimice (cromatografie în straturi subţiri, cromatografie gazo-lichidă – CGL, CF şi altele).

Etapa a treia constă în aprecierea cantitativă a substanţelor toxice din mediile biologice prin metodele corespunzătoare.

Cu ajutorul cromatografiei gazo-lichide, concomitent se identifică calitatea şi cantitatea substanţei toxice.

5) În cazul unui toxic necunoscut, se fac *investigaţii prin analiza chimico-toxicologică.* Iniţial, se vor investiga probele de urină pentru extragerea componentelor alcaline, neutre şi acide prin metode cromatografice (depistarea preparatelor medicamentoase, a substanţelor volatile alcooli şi surogaţii lui), pentru efectuarea anumitor reacţii chimice prin picurare.

În aşa mod, diagnosticul definitiv al intoxicaţiei se stabileşte de către medicul toxicolog, în baza analizei chimico-toxicologice a mediilor biologice de la pacient în complexitate cu datele investigaţiilor clinice.

În cadrul acestor investigaţii, obligatoriu sunt incluse încă două domenii ale diagnosticului de laborator: investigaţiile biochimice specifice şi nespecifice.

Diagnosticul biochimic specific influenţează procesul de argumentare a diagnosticului intoxicaţiei, deoarece după schimbările biochimice depistate în componentele sângelui, în multe cazuri se poate aprecia tipul substanţei toxice, care a produs aceste schimbări. De exemplu, apariţia culorii ruginii a sângelui produsă de methemoglobinemie, dovedeşte faptul intoxicaţiei cu toxice methemoglobinizante – anilină, nitriţi etc. Diminuarea bruscă a activităţii colinesterazelor sângelui are loc în intoxicaţiile cu substanţe organofosforice anticolinsterazice.

Diagnosticul biochimic nespecific este important şi prin faptul că permite aprecierea gradului de lezare a funcţiilor organelor parenchimatoase, dar nu tipul toxicului, care a provocat intoxicaţia.

De exemplu, depistarea în sânge a creatininei şi clearance-ului ei, ureei, azotului rezidual, electroliţilor de bază indică gravitatea lezării toxice a rinichilor, care poate fi provocată de acţiunea multor substanţe de origine exogenă şi endogenă.

În cazul în care în tabloul clinic al intoxicaţiilor se descriu sindroamele patologice de bază, se ţine cont de importanţa diagnostică a investigaţiilor biochimice.

Pentru aprecierea gravităţii intoxicaţiilor acute se foloseşte şi indicele raportului neutrofilelor şi limfocitelor în sânge – indicele leucocitar al intoxicaţiei, care în normă este egal cu 1,0 şi în funcţie de evoluţia gravităţii traumei chimice este în creştere.

Particularităţile diagnosticului post-mortem al intoxicaţiilor

Diagnosticul post-mortem al intoxicaţiilor are anumite particularităţi: pe lângă necropsia medico-legală a cadavrelor şi investigaţiilor patohistologice sunt necesare şi analizele chimico-legale ale materialului colectat de la cadavru în scopul identificării post-mortem a substanţei chimice, care a provocat intoxicaţia.

La momentul actual, experţii medico-legişti frecvent utilizează în practică datele diagnosticului chimico-toxicologic de laborator, din perioada când pacientul este viu, deoarece utilizarea pe larg a metodelor contemporane de detoxifiere artificială (hemodializa, hemoperfuzia etc.) şi reanimare evidenţiază faptul că cauza decesului nu sunt manifestările acute ale intoxicaţiei în faza toxicogenă, dar diversele complicaţii în faza mai tardivă a intoxicaţiei – faza somatogenă (uneori după 1–2 săptămâni de la debutul intoxicaţiei, când toxicul deja nu mai este în organism).

Sub influenţa metodelor noi de terapie intensivă s-a schimbat tabloul patomorfologic al intoxicaţiilor acute, care la etapa contemporană de dezvoltare a toxicologiei demonstrează o patomorfoză a indicilor medico-legali.

Toxicometria clinică

La particularităţile specifice ale diagnosticului intoxicaţiilor acute se referă un complex de investigaţii, cu denumirea „toxicometrie clinică". Scopul acestor investigaţii este aprecierea dependenţei dereglărilor homeostazei, care se observă în clinică, de nivelul concentraţiei substanţei toxice în sânge.

Tabelul 7

Criteriile de stabilire a gravităţii intoxicaţiilor după concentraţia unor toxine în sânge

Nr. crt.	Tipul substanţei toxice	Concentraţia substanţei toxice în sânge (mkg/ml)		
		nivelul de prag al concentraţiei	nivelul critic al concentraţiei	nivelul ireversibil (mortal) al concentraţiei
1.	Carbofos	0,01–0,2	0,2–1,5	>1,55
2.	Leponex	0,12±0,06	1,16±0,57	3,5±1,5
3.	Amitriptilin	0,24±0,02	2,7±0,2	8,3±0,1
4.	Fenobarbital	21,0–0,49	50,0–102,0	>102,0
5.	Fenilipsin	10,5±3,2	21,1±3,6	53,2±5,1
6.	Acid acetic (după nivelul Hb libere mg/l în sânge)	5,0–5,6	5,7–20,5	>21,0
	Sechelele intoxicaţiei	Însănătoşire	Nedeterminate	Mortal

Toate rezultatele obţinute prin metodele diagnosticului biochimic şi funcţional (EEG, ECG, reopletismografia etc.) permit stabilirea tabloului toxico-dinamic al intoxicaţiei în ansamblu, ca reflecţie a unei interacţiuni complicate dintre toxice şi organism.

Se delimitează trei niveluri ale acestor interacţiuni:

– de prag: la apariţia primelor simptome clinice ale intoxicaţiei;

– critic: declanşarea stărilor de urgenţă, care necesită tratament şi corecţie urgentă;

– ireversibil (mortal): condiţionat de epuizarea mecanismelor compensatorii ale organismului.

Parametrii de bază, menţionaţi anterior, ai toxicometriei clinice sunt indicatorii decizionali în stabilirea volumului necesar al măsurilor de detoxifiere şi tratament simptomatic şi a pronosticului evoluţiei intoxicaţiei.

Având la bază aceşti indicatori, sunt elaborate programe computerizate, utilizate în calitate de sisteme-expert, care ajută medicul practician în cazul intoxicaţiilor complicate.

Particularităţile diagnosticului intoxicaţiilor cronice

Diagnosticul intoxicaţiilor cronice are unele particularităţi legate de lipsa manifestărilor clinice vădite, specifice, în perioada precoce a intoxicaţiei.

De aceea, este necesar să se evidenţieze dereglările homeostatice mai fine ale mecanismelor compensatorii ale organismului, devierile biochimice, funcţionale şi morfologice provocate de intoxicaţie.

În aceste condiţii, o atenţie deosebită se acordă diagnosticului biochimic şi instrumental.

COMBATEREA EFECTELOR TOXICE ALE SUBSTANŢELOR OTRĂVITOARE. TRATAMENTUL INTOXICAŢIILOR

Toxicologia are în arsenalul său metode de terapie etiotropă, care oferă posibilitatea de a îndepărta din organism factorul iniţial care provoacă maladia chimică. Această posibilitate a apărut odată cu metodele de apreciere a cantităţii substanţelor toxice în diferite lichide biologice ale organismului şi cu metodele contemporane de dezintoxicare. Măsurile curative specifice au scopul de a întrerupe contactul toxicului cu sistemele funcţionale ale organismului, precum şi de a le proteja de agresiunea chimică.

Terapia specifică, având o importanţă majoră în intoxicaţiile acute, nu micşorează rolul măsurilor curative urgente de menţinere a vitalităţii organelor şi a sistemelor alterate ale organismului sau substituţia artificială şi temporară a funcţiilor lor.

Astfel, particularităţile terapiei urgente a intoxicaţiilor acute constau în aplicarea următoarelor măsuri curative:

– dezintoxicarea organismului (prin eliminarea accelerată a toxicului);
– detoxifierea farmacologică (prin administrarea antidotului);
– efectuarea terapiei simptomatice.

În stadiul toxicogen al intoxicaţiilor, toate metodele de dezintoxicare activă poartă un caracter de terapie etiologică şi de aceea trebuie să fie aplicate la orice tip de acţiune patologică a substanţelor toxice, indiferent de gravitatea stării pacienţilor în momentul investigaţiilor medicale, la etapa prespitalicească sau în staţionar. În cazul în care metodele de dezintoxicare activă se aplică până la distribuirea toxicului în mediile interne ale organismului, acestea au o eficienţă curativă mai mare. În faza somatogenă a intoxicaţiilor, când sunt dereglate funcţiile organelor parenchimatoase, metodele de dezintoxicare artificială frecvent se utilizează cu scopul substituţiei unor funcţii pierdute şi pentru combaterea endotoxicozelor. Odată cu creşterea gravităţii intoxicaţiei se măreşte şi necesitatea terapiei simptomatice.

În cazul intoxicaţiilor grave, tratamentul simptomatic are un caracter resuscitabil şi permite organismului să păstreze activitatea vitală.

Astfel, în situațiile în care se dezvoltă insuficiența cardiovasculară și respiratorie sunt necesare măsurile de resuscitare de care depinde eficiența terapiei etiotrope. Deci, terapia intoxicațiilor acute impune efectuarea măsurilor complexe de terapie intensivă. Prin urmare, se respectă un protocol terapeutic bine standardizat, care include: stabilizarea respiratorie, cardiocirculatorie; stabilizarea SNC; efectuarea măsurilor de prevenție a absorbției toxicului; decontaminarea externă; lavajul gastric; administrarea cărbunelui activat; administrarea purgativelor și a preparatelor de stimulare a peristaltismului intestinal; efectuarea măsurilor de eliminare a toxicului distribuit în mediile interne ale organismului (diureza forțată, hiperventilația curativă, oxigenația hiperbarică); administrarea preparatelor care au acțiune pozitivă asupra metabolismului toxicului, reducând astfel toxicitatea lui în organism; administrarea antidoturilor; aplicarea diferitor metode fizico-chimice artificiale de dezintoxicare (hemodializa precoce, hemofiltrarea, dializa peritonială, hemodiluția curativă, hemafereza, plasmafereza, limfafereza, hemoperfuzia, aplicarea diferitor metode fizio- și chimiohemoterapeutice și terapia de susținere). Standardele protocolului terapeutic, aplicate în cazul diferitor intoxicații nu sunt identice și depind de toxicul cauzal, de căile lui de pătrundere, de biotransformarea și eliminarea acestuia din organism, de perturbările homeostazice provocate și de starea funcțională a diferitor organe și sisteme ale organismului. În orice stare de gravitate a intoxicației acute se impune monitorizarea complexă a statusului, care include: monitorizarea funcției respiratorii; monitorizarea cardiocirculatorie; monitorizarea stării de conștiență; monitorizarea diurezei; monitorizarea curbei febrile; monitorizarea parametrilor biologici.

Măsurile de prevenire a absorbției toxicului constau în îndepărtarea rapidă a toxicelor de la poarta de intrare, pentru a micșora rata absorbției lor în organism. La complexul măsurilor de prevenție a absorbției toxicului se referă decontaminarea externă, decontaminarea globilor oculari și decontaminarea internă.

Decontaminarea externă se realizează în cazul în care poarta de intrare a toxicului o constituie tegumentul sau mucoasele vizibile (intoxicația acută cu pesticide pe cale tegumentară, arsuri chimice, substanțe caustice sau corozive, gaze toxice de luptă).

Decontaminarea tegumentelor se poate efectua prin spălarea tegumentelor contaminate abundent cu apă. În cazurile în care se formează focarele

de contaminare cu substanțe toxice, care pot penetra prin piele (după aplicarea gazelor de luptă sau în cazul accidentelor la întreprinderile chimice ş.a.), decontaminarea tegumentelor se începe chiar în focar şi ea se poate efectua folosind soluția universală de decontaminare din coletul individual antichimic. În cazul contaminării pielii cu litiu sau sodiu, decontaminarea se face folosind uleiul mineral, iar în cazul contaminării cu fosfor alb – sulfatul de cupru. Pentru decontaminarea cu acid fluorhidric se utilizează soluția de calciu gluconat.

Decontaminarea globilor oculari, după îndepărtarea eventualilor corpi străini: conjunctiva se spală cu soluție salină fiziologică, încălzită la 37°C; fluidul de spălare se direcționează întâi spre sacurile conjunctivale, apoi pe toată corneea, după deschiderea ochilor; mai întâi se spală abundent pleoapele şi anexele externe ale ochiului (gene, sprâncene).

Decontaminarea internă include măsurile de evacuare a toxicului din tubul digestiv.

Evacuarea toxicului din tubul digestiv are scopul de a elimina toxicul neabsorbit din tubul digestiv. Se realizează pe căile digestive superioare, pe calea rectală şi pe căile speciale.

Evacuarea pe căile digestive superioare se realizează cu ajutorul substanțelor vomitive sau prin spălături stomacale.

Vomitivele se indică pentru toxicele, care se absorb lent din tubul digestiv.

Contraindicații:

– pacienții în stare de inconştiență sau în stare comatoasă (risc de aspirație pulmonară);

– ingestia substanțelor corozive (risc de agravare a leziunilor la nivelul esofagului şi al mucoasei bucale);

– intoxicația cu substanțe convulsivante (inducerea vomei poate precipita convulsiile);

– intoxicația cu hidrocarburi (risc de aspirație pulmonară);

– copii sub 6 luni (reflex de deglutiție slab dezvoltat).

Precauții:

– boli cardiovasculare grave;

– emfizem pulmonar;

– diateză hemoragică;

– vomă prealabilă intensă.

Mijloacele de provocare a vomei:

– atingerea (iritarea luetei);

– administrarea substanţelor vomitive.

Siropul de Ipecă obţinut din rădăcina speciilor *Cephaelis Ipecacuanha* sau *C. Acuminata,* conţine emetina-alcaloidă cu acţiune vomitivă.

În prezent este vomitivul unanim acceptat, emeza producându-se prin mecanism mixt (mecanismul central stimulează centrul vomei şi cel periferic – iritaţia gastrointestinală), iar efectul se instalează după 15–30 de minute de la administrare.

La adult, doza uzuală de sirop de ipecă este de 30 ml, dacă voma nu s-a produs, aceasta se repetă la intervalul de 20–30 de minute. La copii (1–12 ani), doza de sirop de ipecă este de 15 ml sau 5–10 ml (6–12 ani). După vomă se administrează 250–300 ml de apă. În general, siropul de ipecă este eficient şi bine tolerat. Printre efectele adverse semnalate se numără: voma persistentă, diaree, diaforeză, febră.

Sarea de bucătărie se administrează câte două linguri la un pahar cu apă călduţă; soluţia irită puternic mucoasa stomacală şi provoacă evacuarea conţinutului stomacal. În prezent, această măsură este considerată potenţial periculoasă, din cauza tendinţei de a administra doze mari (pe baza credinţei că sunt lipsite de risc) şi a riscului ca în condiţiile în care nu apare voma, poate să se producă absorbţia, ce poate duce la creşterea tonicităţii fluidului extracelular.

Apomorfina stimulează centrul vomei, având acţiune rapidă (3–5 min). Este eficientă chiar şi în cazul în care centrul vomei este deprimat (intoxicaţii cu fenotiazine, barbiturice, antihistaminice). În prezent este mai puţin utilizată (acţiunea deprimantă centrală poate duce la colaps cardiovascular).

Lavajul gastric prin sondă

Bolnavului poziţionat în decubit lateral sau culcat pe burtă, cu capul lateral, prin cavitatea nazală sau bucală, i se introduce o sondă nazogastrică sau orogastrică, prin care se introduce 200–300 ml de ser fiziologic sau apă, apoi conţinutul gastric activ se aspiră, manevra se repetă până când lichidul care este aspirat devine transparent. Temperatura lichidului de lavaj trebuie să fie identică cu cea a încăperii, în unele cazuri, ea trebuie să fie mai joasă, de exemplu, în cazul intoxicaţiilor cu toxice corozive. În unele intoxicaţii, pentru a mări eficienţa eliminării toxicului din stomac,

se recomandă utilizarea soluţiilor neutralizante, împreună cu lichidul de lavaj. În intoxicaţiile cu baze corozive, în calitate de soluţii neutralizante se pot folosi acizii slabi 100–200 ml de acid acetic (1%), acidul clorhidric (0,5%), introduşi prin sondă; în intoxicaţiile cu acizi – soluţia de alumogel, fosfolugelul, soluţia de oxid de magneziu (2,5%), 100–200 ml; în intoxicaţiile cu formaldehidă – acetatul de amoniu 5 ml, în 500 ml apă sau hidroxidul de amoniu (0,2%); în intoxicaţiile cu selenium – 1g de brombenzen – pentru adult şi 0,25 g – pentru copii; în intoxicaţiile cu hidrocarburi clorurate, oxalaţi, fluoruri – lactatul de calciu (10%); în intoxicaţiile cu fosfor – 1–3 g de fosfat de cupru în lichidul de lavaj – pentru adult şi 0,25 g – pentru copii; în intoxicaţiile cu permanganat de potasiu – apa oxigenată 10 ml, în 100 ml soluţie de lavaj; în intoxicaţiile cu Pb, Hg, chinină, Ag, stricnină, morfină – tinctura de iod, 15 picături, la 120 ml apă; în intoxicaţiile cu Ba, Pb – sulfatul de magneziu (2%), soluţie pentru lavaj; în intoxicaţiile cu morfină, nicotină, chinină, fisostigmină, agenţi oxidanţi, alcaloizi şi toxice organice – permanganatul de potasiu (soluţie 1:5000 şi 1:10000); în intoxicaţiile cu iod şi cianuri – tiosulfatul de sodiu 2–3 g, *per os*; în intoxicaţiile cu iod – amidonul 80 g/l de apă.

În stările comatoase, lavajul gastric trebuie efectuat după intubarea orotraheală, care previne aspiraţia maselor vomitive în căile respiratorii. Pericolul efectuării lavajului gastric prin sondă în cazurile intoxicaţiilor cu toxice corozive este prea mare, iar utilizarea acestei metode la etapa prespitalicească nu permite răspândirea arsurilor chimice în mucoasele stomacului şi a esofagului şi, respectiv, micşorează letalitatea acestor intoxicaţii. În cazurile intoxicaţiei cu toxice acide, folosirea hidrocarbonatului de sodiu este interzisă, deoarece această soluţie poate provoca distensia gastrică, prin eliberare de CO_2, cu riscul de a provoca dureri mai puternice şi de a iniţia hemoragii.

În practică, de multe ori se evită efectuarea lavajului gastric, din motiv că după ingerarea toxicului trece mult timp. Însă prin investigaţiile patomorfologice, efectuate chiar peste 2–3 zile, se determină că în stomac există o cantitate semnificativă de toxic. În intoxicaţiile grave, cu depresoare ale SNC şi SOF se recomandă repetarea spălăturii gastrice peste fiecare 4–6 ore. În astfel de intoxicaţii, necesitatea repetării lavajului gastric reiese din existenţa procesului de nimerire a toxicului şi a metaboliţilor lui cu bila (morfină, noxiron, liponex) şi cu chimul intestinal, din cauza antiperistaltismului. Efectuarea lavajului gastric la etapa prespitalicească

Dintre sorbenţi (preparate care au capacitatea de a adsorbi şi a absorbi toxicul şi de a micşora resorbţia lui prin mucoasele stomacului şi ale intestinului), cei mai cunoscuţi sunt: carbolenul, SCT-6ABC.SCN.CAU, lignina, microsorbul, optisorbul, aceştia se administrează în doza de 50 g, apoi câte 20–40 g timp de 12 ore, cu intervalul de 2–4 ore.

Lavajul intestinal

O metodă mult mai sigură de eliminare a substanţelor toxice din intestinul subţire este lavajul intestinal, procedură care se efectuează prin sondajul direct al intestinului, introducerea în cavitatea lui a unor soluţii speciale (în volume mari, timp de 5–6 ore), cu evacuarea paralelă a lichidului de lavaj prin drenul rectal şi prin al doilea canal al sondei. Împreună cu lichidul de lavaj, din cavitatea intestinului se elimină şi substanţele toxice.

Acţiunea curativă a acestei metode constă în posibilitatea de a elimina substanţele toxice din intestinul subţire, unde după efectuarea întârziată a lavajului gastric (după 2–3 h de la intoxicaţie) se acumulează o cantitate semnificativă de toxic, care continuă să penetreze în sânge. Pentru efectuarea lavajului intestinal, pacientului, prin cavitatea nazală, i se introduce în stomac o sondă bicanal de silicon (cu lungimea de aproximativ 2 metri, cu o mandrină metalică fixată la capătul unui canal). Apoi, sub controlul vizual endoscopic, această sondă se introduce în intestin, cu 30–40 cm mai distal de ligamentele Treitz, după care această mandrină se scoate. Prin orificiul canalului perfuzional, care este situat în partea distală a sondei, se introduce o soluţie salină identică după componenţa ionică cu cea a chimului intestinal (conţinutul acestei soluţii este reprezentat în *tabelul 8*).

Tabelul 8

Componentele saline pentru lavajul intestinal

Denumirea sărurilor	Masa, g /10 l soluţie
Fosfat de natriu monovalent (NaH_2PO4)	25,0
Clorură de sodiu (NaCl)	34,3
Acetat de sodiu (CH_3COONa)	28,78
Clorură de potasiu (KCl)	15,4

Componentele saline se dizolvă în apă distilată în proporţie de 2/3, apoi se adaugă 150 ml de soluţie de calciu clorat (10%), 50 ml soluţie de sulfat de magneziu (25%) şi aproximativ 10 l de apă distilată. Această reţeptură poate fi păstrată într-un vas închis timp de 3–4 zile. Soluţia în-

călzită până la 40°C se introduce cu o viteză de 100 ml/min. Volumul de lichid necesar pentru o procedură de lavaj intestinal se calculează în funcție de masa corporală a pacientului, 500 ml de lichid la fiecare kg din masa corporală. După 10–20 de minute de la începutul introducerii lichidului în intestin, prin canalul de evacuare se scurge apa de lavaj, care poate fi aspirată cu ajutorul aspiratorului electric, iar împreună cu ea se elimină și conținutul cavității intestinale. Peste 0,5–1 h, prin drenul rectal începe eliminarea conținutului intestinal, totodată crește diureza. În apele de lavaj, eliminate prin canalul de evacuare al sondei și prin drenul rectal, se depistează substanța toxică.

Pentru eliminarea totală a toxicului din intestinul subțire trebuie de introdus 25–30 l de soluție de lavaj. Totuși, după ce pacientului i se introduc 10–15 l de soluție, se observă o dinamică clinică pozitivă, legată de scăderea concentrației toxicului în sânge. Eficiența eliminării toxicelor se apreciază prin determinarea cantității lor în ultimele porții ale lichidului de lavaj eliminat.

Procesul de dezintoxicare se accelerează, utilizând concomitent lavajul intestinal și hemosorbția sau hemodializa precoce. Lavajul intestinal nu duce la supraîncărcarea hidrică a organismului, nu deregleaza hemodinamica, de aceea, această metodă poate fi utilizată cu succes în tratamentul șocului exotoxic, precum și la persoanele în vârstă cu perturbări hemodinamice. Dezvoltarea hiperhidratării organismului este posibilă în cazul în care soluțiile de lavaj se introduc incorect (supradozaj de lichide). În cazul manipulărilor brutale în timpul introducerii sondei din stomac în intestin, se pot produce leziuni ale mucoasei stomacului sau ale duodenului. Trebuie de constatat faptul că lavajul intestinal este o metodă eficientă de eliminare a substanțelor toxice din intestinul subțire în cazurile intoxicațiilor acute prin ingerare, iar prin utilizarea concomitentă a unor metode de dezintoxicare a sângelui se poate obține un efect mult mai bun și mai stabil.

Decontaminarea selectivă a intestinului

În cazurile dezvoltării endotoxicozelor în intoxicațiile acute, pentru inhibiția activității germenilor bacterieni aerobi condiționat-patogeni din cavitatea bucală, faringe și intestin, se efectuează decontaminarea selectivă a intestinului. Prin sonda introdusă în stomac sau în intestin se administrează antibiotice, care pot inhiba activitatea enterobacteriilor (a proteului, a pseudomonos, a fungiilor). Indicațiile pentru efectuarea decontamină-

rii selective a intestinului sunt: intubarea nazogastrică şi nazointestinală, insuficienţa poliorganică, ventilaţia artificială a pulmonilor efectuată îndelung, sepsis, stările critice. Pentru decontaminarea selectivă a intestinului se indică următoarele antibiotice: tobramicina, polimixina, amfotericina, tarivid, difliucan.

Metodele de stimulare a eliminării toxicului din mediile interne ale organismului

Diureza forţată

Diureza forţată, ca metodă de dezintoxicare, este bazată pe utilizarea preparatelor, care intensifică creşterea rapidă a diurezei şi este o metodă conservatorie de tratament, uzuală în intoxicaţiile acute în cazul în care eliminarea substanţelor toxice din organism are loc preponderent prin rinichi.

În 1948, medicul danez Olsson, a propus o nouă metodă terapeutică a intoxicaţiei acute cu barbiturice, efectuată prin introducerea parenterală a unui volum mare de ser izotonic de NaCl şi administrarea concomitentă a diureticelor hidrargice. De atunci, această metodă a fost utilizată pe larg în practica medicală şi în prezent se efectuează împreună cu alcalinizarea sângelui, care, de asemenea, intensifică eliminarea barbituricelor din organism. Efectul curativ al încărcării organismului cu lichide şi al alcalinizării sângelui în intoxicaţiile grave, considerabil poate scădea prin micşorarea vitezei diurezei cauzată de creşterea secreţiei hormonului antidiuretic, de hipovolemia şi hipotonia vasculară. Odată cu încărcarea organismului cu lichide este necesar să se administreze diuretice mult mai active şi mai eficiente decât cele ale hidrargiului, pentru a micşora reabsorbţia în tubii renali şi care pot contribui mult mai rapid la trecerea filtratului prin nefron, la creşterea diurezei şi la eliminarea substanţelor toxice din organism. În prezent, diureza forţată se efectuează prin administrarea diureticelor osmotice şi saluretice. Diureticele osmotice (uree, manitol, trisamină) au fost utilizate clinic pentru prima dată de către medicul danez Lassenom, în 1960. Diureticul osmotic trebuie să fie repartizat numai în sectorul extracelular, să fie filtrat prin membrana bazală a glomerulului, să nu fie reabsorbit în aparatul canalicular renal şi să nu fie supus metabolizării.

Manitolul – cel mai bun preparat diuretic, utilizat pe larg în practica clinică, se distribuie numai extracelular, nu se supune metabolizării şi nu se reabsoarbe în tubii renali.

Volumul de distribuire a manitolului în organism este de 14–16 l. Soluţia de manitol nu irită intima venelor, la pătrunderea în ţesutul sub-

cutanat nu provoacă necroză, se administrează intravenos, sub formă de soluție din calcul (15–20%), câte 1–1,5 g la fiecare kg din masa corporală. Timp de 24 de ore, doza nu trebuie să fie mai mare de 180 g.

Trisamina (3-hidroximetil-aminometan) în totalitate corespunde cerințelor înaintate față de diuretice. Este o substanță cu capacitate activă de bufer, mărește pH-ul intra- și extracelular și alcalinizează urina. Însă nimerind în țesutul subcutanat, provoacă necroza tisulară, iar la supradozare poate provoca hiperglicemie și inhibiția centrilor respiratori. Se administrează intravenos în formă de soluții (3,66%) din calcul 1,5 g la un kg din masă corp în 24 h.

Ureea – diuretic osmotic condiționat, se distribuie în tot sectorul hidric al organismului, nu se supune metabolizării. Preparatul nu este toxic, însă la concentrațiile înalte ale preparatului, se poate leza intima venei și se pot dezvolta flebitele. Soluțiile păstrate îndelungat pot provoca hemoliză. Preparatul se utilizează sub formă de soluție (30%), fiind calculat în doză de 1–1,5 g la un kg din masa corpului bolnavului. În cazul dereglării funcției renale, introducerea ureei poate brusc să mărească cantitatea de azot în organism, de aceea în asemenea cazuri nu se administrează ureea.

Furosemid (lazix) – diuretic puternic (preparat saluretic), acțiunea căruia depinde de reabsorbția ionilor de Na^+ și Cl^- și mai puțin de K^+. Eficacitatea preparatului diuretic utilizat într-o singură priză în doză de 100–150 mg este echivalentă cu acțiunea diureticelor osmotice, dar odată cu introducerea repetată este posibilă pierderea considerabilă a electroliților, îndeosebi a ionilor de K^+. Diureza forțată are 3 etape: încărcarea hidroelectrolitică a organismului, introducerea rapidă a diureticului și substituirea pierderilor electrolitice cu soluții hidroelectrolitice.

Se recomandă următoarea metodă de aplicare a diurezei forțate. Inițial, prin perfuzii cu substituenți plasmatici (poliglucină, hemodez și ser glucozat de 5% în volum de 1–1,5 l) se compensează hipovolemia, care în intoxicații grave se dezvoltă frecvent.

Totodată, se determină concentrația substanțelor toxice în sânge și în urină, hematocritul și la fiecare oră se face sondaj vezical pentru măsurarea diurezei. Ureea sau manitolul (sol. de 15–20%) se administrează intravenos în jet, în cantitate de 1–1,5 g la un kg din masa corporală a pacientului timp de 10–15 min, apoi se fac perfuzii cu soluții hidroelectrolitice (ser izotonic de NaCl) cu viteza echivalentă celei a diurezei. Efectul puternic al diurezei (500–800 ml/oră) se păstrează timp de 3–4 ore, după aceasta echilibrul osmotic se restabilește. În caz de necesitate, ciclul se repetă.

Avantajele metodei constau în faptul că prin administrarea unei doze obişnuite de diuretic, viteza diurezei se măreşte (20–30 ml/min) datorită introducerii intensive a lichidului în perioada când concentraţia în sânge a remediului medicamentos este înaltă. Administrarea diureticelor osmotice împreună cu cele saluretice (furosemid) măreşte efectul diuretic de 1,5 ori, totuşi viteza şi volumul mare al diurezei forţate, care atinge 10–20 l în 24 ore, micşorează pericolul potenţial al eliminării rapide din organism a electroliţilor din sânge.

Pentru ameliorarea dereglărilor hidroelectrolitice se administrează soluţii de electroliţi, în care concentraţia este puţin mai mare decât cea din urina eliminată, dar totodată trebuie să se ţină cont de faptul că o parte de lichidul introdus parenteral este constituit din substituenţi plasmatici. Componenţa electrolitică optimală a acestora este: clorură de K (13,5 mmol/l) şi clorură de sodiu (120 mmol/l). Ulterior se efectuează controlul conţinutului electrolitic al sângelui şi al urinei. De asemenea, la fiecare 10 l de urină eliminată trebuie să se introducă 10 ml de soluţie de calciu clorat (10%). Metoda diurezei forţate presupune încărcarea hidroelectrolitică a organismului, ceea ce solicită funcţionarea mai eficientă şi mai intensivă a sistemului cardiovascular şi renal. Cu toate că viteza diurezei forţate este mare, echilibrul hidric al organismului se poate uşor controla prin introducerea şi eliminarea lichidului, prin determinarea hematocritului şi a presiunii venoase centrale.

Complicaţiile metodei (hiperhidratarea, hipopotasemia, hipocloriemia) sunt cauzate de tehnica incorectă a procedurii. Pentru a evita dezvoltarea tromboflebitei, în cazul perfuziei soluţiilor se recomandă cateterizarea unei vene subclaviculare. În cazul administrării îndelungate a diureticelor osmotice (mai mult de 3 zile) este posibilă dezvoltarea nefrozei osmotice şi a insuficienţei renale acute. Din această cauză, durata diurezei forţate, de obicei, se limitează în aceşti termeni, iar diureticele osmotice se combină cu natriureticele. Diureza forţată este contraindicată în intoxicaţiile cu insuficienţă cardiovasculară acută (colaps persistent, insuficienţă circulatorie de gradul II–III), de asemenea şi în cazurile intoxicaţiilor cu dereglări ale funcţiilor renale (oligurie, azotemie, creşterea conţinutului creatininei în sânge mai mare de 221 mmol/l), deoarece funcţia de filtrare glomerulară este scăzută. La pacienţii vârstnici (peste 50 de ani), eficacitatea metodei de diureză forţată, la fel, este scăzută.

Eliminarea toxicelor pe cale pulmonară

Pentru a accelera eliminarea substanţelor toxice din organism se poate utiliza metoda de hiperventilaţie curativă. Această metodă este utilă în cazurile intoxicaţiilor cu toxice gazoase sau volatile. Poate fi eficientă prin conectarea pacientului la un dispozitiv de ventilaţie artificială, care permite creşterea volumului respirator de 1,5–2 ori pe minut şi prin carbogenoterapie.

Hiperventilaţia curativă prin conectarea pacientului la un dispozitiv de ventilaţie artificială

Această metodă se consideră eficientă în intoxicaţiile acute cu substanţe toxice, care în mare parte se elimină prin pulmoni. Eficienţa acestei metode de dezintoxicare în intoxicaţiile cu monoxid de carbon, gaze utilitare de reţea, hidrocarburi clorurate şi altele este argumentată clinic. Însă hiperventilaţia efectuată mai mult timp provoacă dereglări ale conţinutului de gaze în sânge (hipocapnia) şi ale stării acido-bazice (alcaloză respiratorie). De aceea, hiperventilaţia curativă trebuie efectuată ţinând cont de aceşti parametri. Durata unei şedinţe nu trebuie să depăşească 15–20 min, iar procedurile se pot repeta peste 1–2 ore în toată perioada toxicogenă a intoxicaţiei.

Metoda de hiperventilaţie curativă prin inhalări de carbogen

Se bazează pe proprietatea dioxidului de carbon de a fi un excitant al centrului respirator. Se utilizează amestecul ce conţine 5–7 volume de dioxid de carbon la 100 de volume de oxigen (sau 95% oxigen şi 5% dioxid de carbon). Acest amestec are următoarele avantaje:

– măreşte intensitatea mişcărilor respiratorii;

– accelerează ventilaţia, circulaţia pulmonară şi schimburile de gaze;

– menţine echilibrul dioxidului de carbon în sânge;

– favorizează (prin CO_2) disocierea oxihemoglobinei şi dizolvarea oxigenului în sânge.

Inhalarea se întrerupe în cazul în care afectatul prezintă accelerarea pulsului sau palpitaţie.

Contraindicaţii:

– asfixii cu acidoză;

– intoxicaţii cu gaze sufocante.

Trebuie de menţionat faptul că carbogenoterapia nu poate fi efectuată mult timp, fiindcă poate duce la acidoză respiratorie. De aceea, această

procedură se face fracționat, câte 15–20 minute cu perioade de întrerupere între proceduri de 1–2 ore.

Hiper- şi hipotermia curativă

Hipertermia curativă

Încălzirea corpului sau a anumitor părți ale lui cu scop curativ se efectua încă din antichitate, dar teoria ştiințifică a aplicării acestei metode în intoxicații acute nu este finisată. Creşterea temperaturii corpului, ca reacție de apărare a organismului, poate fi provocată de introducerea parenterală a antigenilor străini (efect patofiziologic al piroterapiei). Hipertermia şi hemosorbția se utilizează în practica medicală în tratamentul endotoxicozelor, al stării de abstinență şi în terapia schizofreniei. Metoda poate fi aplicată şi în tratamentul gonoreei cronice. În intoxicațiile acute, hipertermia curativă se utilizează cu scopul de a intensifica schimbul de lichide dintre spațiul intracelular şi cel extracelular. În cazurile în care substanțele toxice se distribuie nu numai în spațiul extracelular, dar şi în cel celular, apare necesitatea de a elimina toxicele din celulă împreună cu fluxul lichidian, favorizând creşterea fluxului lichidian din spațiul celular spre spațiul extracelular. În aceste cazuri, pentru a intensifica dezintoxicarea este necesar ca piroterapia să se efectueze concomitent cu diureza forțată şi alcalinizarea sângelui. Preparatul pirogenal sau reacția hipertermică provocată de hemosorbent se foloseşte ca substanță pirogenă. Există unele tehnici şi exemple clinice de utilizare concomitentă a hipertermiei şi a oxigenației hiperbarice.

Hipotermia curativă

Răcirea artificială a corpului pentru micşorarea proceselor metabolice intensive şi creşterea rezistenței spre hipoxie, ca metodă de terapie simptomatică în intoxicații acute, se utilizează pe larg în cazul edemului toxic cerebral, provocat de intoxicațiile cu substanțele depresoare ale SNC. Din punctul de vedere al dezintoxicării organismului, hipotermia artificială este puțin studiată, dar poate fi aplicată în tratamentul şocului exotoxic în cazul în care este necesară micşorarea sintezei letale în intoxicațiile cu alcool metilic şi etilenglicol. În aceste stări patologice, mecanismul efectului curativ poate fi asociat cu proprietățile antihipoxice ale hipotermiei corporale şi ale micşorării necesarului de oxigen în țesuturi şi reducerea formării metaboliților toxici prin reacțiile metabolice oxidative.

Reglarea funcției enzimatice a hepatocitelor

Inducția enzimatică, generalități

Expus la anumite xenobiotice, organismul poate demonstra o creștere a capacității de biotransformare a acestora. Fenomenul de inducție enzimatică implică stimularea activității enzimelor de biotransformare (a izoenzimelor P450, dar și a UDP-glucuroniltransferazei, a glutation-trasferazei și a unor reductaze), sub acțiunea unor substanțe denumite *inductori*, accelerând biotransformarea unei substanțe exogene sau endogene. În funcție de tipul de biotransformare a substanței implicate, în urma inducției enzimatice pot apărea două situații: *creșterea intensității efectului* (când substanța este biotransformată în metaboliți activi sau toxici) sau *scăderea intensității efectului* (când substanța este biotransformată în metaboliți inactivi sau netoxici). În situația în care un xenobiotic toxic este dezactivat prin biotransformare, inducția enzimatică are efect pozitiv.

Primele observații experimentale privind inducția enzimatică au fost făcute de către Richardson, în 1952. Încercarea de a mări incidența cancerului la șobolan prin administrarea concomitentă a două substanțe cancerigene (hidrocarbura policiclică 3-metilcolantren și colorantul aminoazoic 3'-metil-4-dimetilaminoazobenzen) a demonstrat rezultate contrare; acestea au fost explicate prin stimularea biotransformării colorantului aminoazoic în metaboliți necancerigeni, ca rezultat al inducerii enzimelor microzomale hepatice de hidrocarbura policiclică (inductor).

Mai târziu, în 1961, Fouts a observat reducerea perioadei de somn la animalele tratate cu fenobarbital, în urma dezinfectării cuștilor cu clordan.

Pornind de la aceste observații, studiile ulterioare au demostrat existența a peste 200 de substanțe chimice, care pot induce biotransformarea dependentă de citocromul P450, cele mai multe dintre acestea fiind substraturi pentru monoxigenază. Până în prezent nu s-a putut stabili relația dintre efectul inductor, activitatea farmacodinamică sau toxică și structura chimică. Astfel, substanțele care au structură și acțiune diferite (medicamente, pesticide, aditivi alimentari, poluanți) prezintă efect inductor, iar compușii ce aparțin aceleeași clase pot sau nu să prezinte efect inductor.

S-a constatat că unii inductori (de exemplu: barbituricele, fenilbutazona, tolbutamida, glutetimida, meprobamatul, hexobarbitalul, DDT-ul, benzpirenul) își accelerează propria biotransformare *(autoinducție)*; fenomenul de autoinducție poate explica instalarea toleranței. Fenobarbitalul, ca inductor, poate produce: stimularea propriei biotransformări sau a altor

barbiturice (hexobarbital, pentobarbital etc.) şi stimularea biotransformării altor substanţe cu structuri diferite (de exemplu: derivaţii cumarinei, digitoxină, cloramfenicol, testosteron, tiroxină sau compuşi endogeni – bilirubina). Inducţia altor xenobiotice sau chiar a unor compuşi endogeni *(foreign-induction)* este descrisă şi pentru alcool, care acţionează ca inductor enzimatic în cazul pentobarbitalului şi al tolbutamidei şi pentru glutetimidă (inductor pentru barbiturice). Se vorbeşte despre *inducţia încrucişată (cross-induction)*, care se manifestă indiferent de ordinea pătrunderii inductorilor în organism (ex. fenobarbital şi hexobarbital).

În prezent, sunt recunoscute cinci clase de inductori ai citocromului P450.

Tabelul 9

Clasele de inductori ai citocromului P450

Clasa de inductori	Exemplele	Enzimele induse
Tipul hidrocarburi policiclice	3-metilcolantren, benzopiren, TCDD, clorpromazina, isosafrol, ketokonazol	CYP1A1, CYP1A2
Tipul fenobarbital	Fenobarbital, fenitoină, griseofulvină, ketoconazol, dieldrină, butilhidroxitoluen	CYP2A1, CYP2B2, CYP2B2, CYP2C6, CYP3A2
Tipul etanol	Etanol, acetonă, heptan	CYP2E1
Tipul glucocorticoizi	Dexametazonă, Prednisolon, metilprednisolon, spironolactonă, rifampicina	CYP3A1, CYP3A2, CYP3A4
Tipul clofibrat	Clofibrat	CYP4

Inducţia enzimatică necesită prezenţa NADPH-ului, a oxigenului şi intervenţia citocromului P450. În mod obişnuit, ficatul transformă substanţele liposolubile în hidrosolubile, care pot fi eliminate mai uşor pe cale renală, iar principala modificare structurală, care are loc este hidroxilarea, ce deschide calea conjugării. Având în vedere faptul că pentru hidroxilare, celula are un sistem enzimatic nespecific localizat în reticulul endoplasmatic neted, în cadrul căruia se disting izoenzimele P450, se poate spune că hidroxilarea este calea de biotransformare implicată în inducţia enzimatică.

Experimental, s-a demonstrat că pe lângă enzimele P450, pot fi induse şi UDP-glucuroniltransferazele. Deşi procesul de inducţie enzimatică are loc predominant la nivelul microzomilor hepatici, enzimele de biotransformare se găsesc la niveluri mai joase în alte ţesuturi (de exemplu: benzpirenhidrolaza din rinichi, intestin, piele, stimulată de hidrocarburi policiclice cancerigene, fenotiazine, fenobarbital; glucuronil-transferaza din piele stimulată de benzpiren, mărindu-se astfel conjugarea glucuronică).

Timpul necesar pentru instalarea inducţiei enzimatice variază în funcţie de natura şi cantitatea (doza) inductorului şi de particularităţile subiectului.

Fenomenul de inducţie enzimatică a fost evidenţiat atât la mamifere, cât şi la microzomii insectelor, care posedă enzime capabile să stimuleze biotransformarea unor substanţe exogene sau endogene.

În ceea ce priveşte fenomenul de inducţie enzimatică nu există o relaţie directă doză-efect. În cazul medicamentelor, doza minimă pentru producerea inducţiei variază de la doze subterapeutice până la doze mari (uneori la limita apariţiei efectelor toxice). Timpul de instalare şi durata fenomenului, de asemenea, variază, în general activitatea enzimatică creşte în primele 24 de ore şi timp de câteva zile atinge intensitatea maximă.

Inducţia enzimatică are importante consecinţe. Drept cauză de bază a reacţiilor adverse, inducţia citocromului P450 este mai puţin importantă decât inhibiţia citocromului P450 (care poate determina creşterea rapidă şi marcată a nivelului medicamentului în sânge, cauzând efecte toxice şi supradozare), dar ca rezultat poate avea interacţiuni medicamentoase de importanţă clinică.

Scăderea nivelului medicamentului în sânge poate compromite eficienţa terapiei (de exemplu: eşecul folosirii contraceptivelor orale, pierderea controlului medicaţiei anticoagulante, ineficienţa chimioterapiei citotoxice). Inducţia cit P450 poate cauza toleranţa farmacocinetică, astfel pentru a obţine niveluri terapeutice sunt necesare doze mai mari de medicament, din cauza biotransformării crescute a medicamentului. Inducţia enzimatică, de exemplu a CYP3A şi CYP2C, determină biotransformarea ciclosporinei, a warfarinei, a steroizilor contraceptivi; la administrarea asociată a unui antibiotic (cloramfenicolul) cu un barbituric (fenobarbital), efectul antimicrobian scade, din cauza acţiunii inductoare a barbituricului; la asocierea fenitoinei cu fenobarbitalul în tratamentul epilepsiei, prin inducerea biotransformării fenitoinei de barbituric, activitatea ei scade; de asemenea, la asocierea cumarinei cu fenobarbitalul, din cauza acţiunii inductoare a

acestuia, pentru a obține efectul dorit sunt necesare doze mai mari de anticoagulant. Dacă inductorul este îndepărtat, activitatea enzimatică revine la normal, iar dozele anterioare de cumarină, fiind prea mari, pot declanșa accidente hemoragice. În cazul în care metaboliții medicamentului indus sunt inactivi, doza trebuie mărită, ceea ce poate duce la supradozări, în urma cărora pot apărea accidente terapeutice.

Inducția CYP2E1 de către etanol și izoniazidă și, posibil, a CYP3A de către inductorii săi (de exemplu barbituricele) poate grăbi activarea acetaminofenului la metabolitul său hepatotoxic, N-acetilbenzochinonimina. Totuși, această interacțiune medicamentoasă este complicată, fiindcă etanolul și izoniazida sunt atât inductori, cât și inhibitori ai CYP2E1. În consecință, creșterea activării toxice a acetaminofenului de etanol și izoniazidă reprezintă un răspuns întârziat, dat fiind timpul necesar pentru creșterea sintezei de CYP2E1 și pentru îndepărtarea inductorilor din punctul în care nu provoacă inhibiția generală a activității CYP2E1.

Clasa hidrocarburilor aromatice polinucleare (de exemplu: 3-metilcolantren, benzopiren și 2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzo-p-dioxina, TCDD) a fost investigată profund. Acești inductori induc CYP1A1 din ficat la șobolani și țesuturile extrahepatice la șobolani și la om.

La inducția cit P450, este posibilă activarea rapidă a procancerogenilor la metaboliții ADN-reactivi, care provoacă formarea tumorilor. Din studiile epidemiologice umane sau din experimentele efectuate pe animale există puține dovezi că inducția cit P450 mărește incidența și multiplicitatea tumorilor cauzate de cancerogeni chimici cunoscuți. De fapt, majoritatea dovezilor evidențiază rolul protector al inducției enzimatice în neoplazia cauzată de substanțele chimice. Recent, s-a demonstrat că șoarecii trangenici *(knockout)*, cărora le lipsește receptorul *Ah* (proteină receptoare care se află în citoplasma hepatocitului, complexată cu proteina de șoc termic – Hsp 90) sunt rezistenți la efectele cancerogene ale benzopirenului. În ceea ce privește cancerogenitatea hidrocarburilor aromatice policiclice, receptorul *Ah* poate fi critic nu doar din cauza rolului său în inducția CYP1A1. De exemplu, receptorul *Ah* poate regla expresia genelor, care influențează dezvoltarea tumorilor, așa cum s-a stabilit pentru alți receptori care mediază inducția cit P450. Din acest punct de vedere, este important să se sublinieze că benzopirenul este cancerogen complet (atât inițiator, cât și promotor), iar TCDD și alți liganzi ai receptorului *Ah* sunt promotori potențiali ai tumorilor.

Mecanismul inducţiei enzimatice la şoareci şi alte animale de laborator a fost pe larg studiat. Definiţia clasică a inducţiei enzimatice cere activarea transcripţională la nivelul ADN-ului şi producţia crescută de ARN mesager (ARN_m), urmată de creşterea sintezei enzimei. În funcţie de tipul de inductor, mecanismele inducţiei enzimatice sunt diferite.

În continuare sunt caracterizate două tipuri de mecanisme:

– *inducţia mediată de derivaţii barbiturici:* aceştia induc transcripţia ARN-ului mesager specific al cit P450, ceea ce duce la creşterea sintezei enzimelor de biotransformare la nivelul reticulului endoplasmatic neted, REN; efectul inductor este evident maxim după 48–72 de ore (de exemplu, în cazul fenobarbitalului);

– *inducţia mediată de hidrocarburile aromatice policiclice:* apare după legarea inductorului de o proteină specifică din citosol (care funcţionează ca receptor); efectul inductor este evident maxim după 24 de ore.

Când un inductor de tip hidrocarbură aromatică policiclică pătrunde în hepatocit, se leagă de acesta şi activează receptorul *Ah*, rezultând eliberarea Hsp 90. Receptorul *Ah* este fosforilat şi ulterior se leagă de proteina nucleară translocatoare (Arnt), care este, de asemenea, activată prin fosforilare. Acest complex se deplasează spre nucleul hepatocitului, unde se leagă de o secvenţă reglatoare a ADN-ului, denumită *element de răspuns la xenobiotic* (ERX). ERX a fost descoperit şi în genele altor enzime de biotransformare, cum ar fi: glutation-s-transferaza, aldehid dehidrogenaza şi UDP-glucuroniltransferaza. Legarea complexului ligand-Ah-Arnt de ERX măreşte transcripţia genei CYP1A1, determinând creşterea cantităţii de CYP1A1 ARN_m, urmată de creşterea concentraţiei hepatice a CYP1A1.

Spre deosebire de inductorii de tip hidrocarburi aromatice policiclice, pentru inductorii de tip fenobarbital nu a fost descoperit un receptor citoplasmatic.

Fenobarbitalul şi alţi compuşi cu structuri diverse induc expresiile CYP2B1 şi CYP2B2 şi CYP2A1, CYP2C6, CYP3A1 şi CYP3A2. Ei măresc cantitatea de reticul endoplasmatic din hepatocite, numărul proteinelor microzomale totale, activitatea NADH-cit P450 al reductazei şi a altor enzime de biotransformare ca: UDPG-glucuroniltransferaza şi epoxid hidrolaza.

Inducţia CYP2E1 reprezintă un proces, care este controlat la mai multe niveluri: transcripţie, stabilizarea ARN_m, translaţie şi stabilizarea enzimatică. CYP2E1 este indus de inductorii de tip etanol; aceştia, spre deosebire

de alte tipuri de inductori, sunt şi substraturi pentru isoforma menţionată. În plus, factorii nutriţionali şi condiţiile patologice pot provoca inducţia acestui tip de citocrom P450. Alimentaţia bogată în grăsimi, ca şi înfometarea determină inducţia CYP2E1, aşa cum se întâmplă şi în cazurile de diabet insulino-dependent şi obezitate. În majoritatea cazurilor, reglarea expresiei CYP3E1 este controlată de stabilizarea CYP2E1 ARN_m, însoţită de o posibilă creştere a eficienţei translaţiei. În cazul acestor inductori, concentraţia de CYP2E1 creşte, fără modificări ale ARN_m, indicând că degradarea CYP2E1 scade, în timp ce sinteza rămâne constantă, rezultatul net fiind creşterea nivelului CYP2E1.

Inductorii de tip glucocorticoizi induc CYP3A1 şi CYP3A2, inducţia fiind asociată cu activarea trascripţiei şi stabilizarea ARN_m.

Inductorii de tip clofibrat denumiţi CYP4A sunt asociaţi cu biotransformarea compuşilor endogeni.

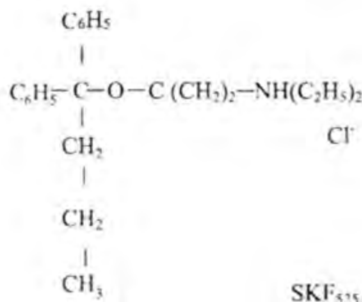
Inhibiţia enzimatică, generalităţi

Ca şi în cazul inducţiei enzimatice, inhibiţia capacităţii de biotransformare a unui xenobiotic poate determina modificări profunde ale toxicităţii. Unele substanţe au proprietatea de a inhiba biotransformarea altor substanţe, determinând creşterea concentraţiei plasmatice a acestora şi, ca urmare, prelungirea şi/sau potenţarea acţiunii lor biologice. Acţiunea acestor „inhibitori" este îndreptată asupra enzimelor de biotransformare ale diverselor xenobiotice (în principal isoenzimele P450), inhibiţia enzimatică fiind astfel opusul, fenomenul de inducţie enzimatică. La baza fenomenului de inhibiţie enzimatică se află inhibarea sintezei oxidazelor microzomale cu funcţii mixte (OFMM), prin blocarea unor precursori sau intervenţia în lanţurile energetice, care susţin sinteza „de novo" a proteinelor şi/sau reducerea activităţii enzimatice.

Prototipul de inhibitor este compusul denumit SKF_{525} (clorhidrat de dietilamino-2-etil-*a*-fenil-a-propil-benzenacetat). Acesta a fost testat pentru prima dată în 1952, dar observaţia privind acţiunea sa inhibitoare a fost făcută mult mai târziu, constatându-se că determină o creştere de peste 5 ori a duratei somnului barbituric la şobolani; explicaţia acestei observaţii experimentale constă în inhibarea enzimelor responsabile de biotransformarea barbituricului în metaboliţi inactivi.

SKF_{525}, compus fără activitate farmacologică, este actualmente utilizat pe scară largă experimental.

Unii inhibitori, de exemplu SKF_{525}, tetraclorura de carbon pot inhiba şi biotransformarea unor substanţe endogene (ex. a estrogenilor).



În general, aceştia se comportă ca inhibitori enzimatici ai enzimelor de biotransformare a substanţelor medicamentoase ca iproniazida, nialamida, meperidina, izoniazida, disulfiramul, cloramfenicolul, dar şi a toxicelor ca pesticidele, tetraclorura de carbon, ozonul, tetracarbonilul de nichel etc.

În clinică, inhibiţia enzimatică este importantă, deoarece în timpul efectuării tratamentelor cu asocieri de medicamente pot apărea reacţii adverse neaşteptate, de exemplu, creşterea concentraţiei plasmatice a unui medicament ca rezultat al inhibării biotrasfomării sale de către alt medicament administrat concomitent.

Disulfiramul, bis-hidroxicumarina, izoniazida micşorează biotransformarea fenitoinei, ceea ce poate provoca fenomene de supradozare, caracterizate prin ataxie şi nistagmus.

Cloramfenicolul scade viteza de biotransformare a tolbutamidei (provocând intensificarea efectului hipoglicemiant), a dicumarolului, a fenitoinei.

În prezent, pentru fenomenul de inhibiţie *a* detoxicării mediate de cit P450 sunt cunoscute 4 mecanisme.

Primul mecanism se referă la *inhibiţia competitivă*, când două xenobiotice sunt substraturi pentru aceeaşi izoenzimă P450, astfel încât ele vor concura pentru situsul activ al enzimei. Cel de-al doilea mecanism este o variantă a inhibiţiei competitive, în care are loc legarea unui xenobiotic de situsul activ al cit P450, deşi acesta nu este substrat pentru acel cit P450; în consecinţă, legarea substratului real este blocată, ceea ce duce la inhibiţia biotransformării.

Al treilea mecanism implică biotransformarea unui xenobiotic într-un produs, care are o afinitate mai mare decât compusul părinte pentru situsul activ; în consecinţă, situsul activ este ocupat, iar substratul nu se mai poate lega suplimentar. Acesta este un exemplu tipic al *inhibiţiei necompetitive*.

Cel de-al patrulea mecanism este un alt exemplu de inhibiţie necompetitivă, rezultat din producerea metaboliţilor foarte reactivi, care se leagă (adesea covalent) de hemul sau apoproteina cit P450, distrugându-i activitatea. Acest tip de mecanism poartă numele de *mecanism bazat pe inhibitor* sau *substrat suicidar (mechanism-based inhibitor, suicide substrat).*

Alte mecanisme, mai puţin comune, pot determina inhibiţia biotransformării unui xenobiotic, mediată de citocromul P450. Printre acestea se pot număra: modificarea sintezei, degradarea proteinelor sau a hemului, decularea transportului de electroni la cit P450, interferarea cu disponibilitatea cofactorilor, inhibiţia directă a activităţii NADPH cit P450-reductazei. Astfel cum unele sustraturi prezintă afinitate mai mare pentru anumite izoenzime P450, spre deosebire de altele, inhibitorii pot prezenta un domeniu restrâns sau larg de afinitate pentru un cit P450 specific.

Inhibitorii enzimelor de biotransformare au un rol important în determinarea mecanismelor asociate biotransformării unui xenobiotic şi în încercarea de a presupune unele interacţiuni medicament-medicament specifice.

Exemple de inhibitori enzimatici, în funcţie de isoformele P450, ca şi substraturile acestora, sunt prezentate în tabelul următor.

Tabelul 10

Inhibitorii enzimatici, în funcţie de isoformele P450 şi substraturile acestora

Tipul cit P450 (CYP)	Substratul	Inhibitorii
CYP2A6	Cumarină, butadiene, nicotină	Dietilditiocarbamat, pilocarpină, tranilcipromină
CYP2B6	Bupropion, ciclofosfamidă, 7-benziloxiresorufină	7-etinilfenantren, metoxiclor, orfenadină
CYP2C8	Acid arahidonic, carbamazepină, paclitaxel	Etopozid, nicardipină, quercetină, tamoxife, R-verapamil
CYP2D6	Amitriptilină, captopril, cinarizină, clorpromazină, clozapină, codeine, debrisoquină, dextrometorfan, encainid, flecainid, flufenazină, haloperidol redus, imipramină, metoxiamfetamină, mianserin, nortriptilină, odansetron, paroxetină, trifluoperidol, propranolol, sparteina, tamoxifen, tioridazin, timolol	Celecoxib, chinină, chinidină, fluoxetină, lobelină, trifluoperidol, yohimbină

CYP2E1	Acetaminofen, alcooli, anilină, benzen, cafeină, teofilină, dapsonă, enfluran, isofluran, nitrosamine, stiren	Fluconazol, tenopozid, tranilcipromină
CYP1A2	Acetaminofen, acetanilidă, antipirină, amine aromatice, cafeina, estradiol, imipramina, fenacetină, tacrină, teofilină, trimetadion, warfarină	Ciprofloxacină, fluvoxamină, α-naftoflavonă
CYP3A4	Acetaminofen, aldrin, alfentanil, amiodaronă, carbamazepină, ciclofosfamidă, celocoxib, ciclosporină, dapsonă, digitoxină, diltiazem, diazepam, eritromicină, etopozidă, imipramină, lovastatin, midazolam, loratadină, losartan, lidocaină, omeprazol, chinidină, steroizi, tamoxifen, acid retinoic, terfenadină, teofilină, triazolam, verapamil, trimetadionă, warfarină, zatosetron, zonisamid	Clotrimazol, fluoxetină, itraconazol, miconazol, ketoconazol, nicardipină, verapamil

Aplicarea în clinică a inducției și inhibiției enzimatice

Biotransformarea substanțelor toxice reprezintă una dintre principalele căi fiziologice de dezintoxicare a organismului. Datorită acesteia este posibilă stimularea activității enzimelor mitocondriale ale ficatului, implicate în metabolismul legăturilor toxice, care poate rezulta formarea metaboliților netoxici sau a celor mai puțin toxici, ori inhibiția activității acestor enzime, după care urmează micșorarea activității metabolismului.

În practica medicală se folosesc inductorii ori inhibitorii fermenților, care influențează biotransformarea xenobioticelor pentru a micșora acțiunea toxică.

Inductorii enzimatici pot fi utilizați în intoxicațiile cu substanțe toxice, biotransformarea cărora în organism produce formarea metaboliților, care au o toxicitate mai mică decât substanța nativă. Inhibitorii pot fi utilizați în intoxicațiile în care biotransformarea xenobioticelor se reduce conform „sintezei letale", cu formarea unor metaboliți mult mai toxici. La momentul actual se cunosc mai mult de 200 de substanțe, care pot influența activitatea microzomală a fermenților ficatului (P450). De asemenea, în calitate

de inductori enzimatici se folosesc şi unele metode fizio- şi chimiohemoterapeutice, de exemplu: hemoterapia ultravioletă, chimiohemoterapia cu hipoclorit de sodiu ş.a.

Inductorii enzimatici studiaţi sunt barbituricele: fenobarbitalul, benzonalul şi zixorinul, hexamidina, carbamazepina, dimedrolul, suprastinul, reamberinul. Sub acţiunea acestor preparate, în mitocondriile ficatului, datorită stimulării proceselor de sinteză se măreşte activitatea şi concentraţia enzimelor de tip citocrom P450 dependente.

Iată de ce rezultatul nu apare imediat, dar peste 1,5–2 zile. Metoda inducţiei enzimatice a hepatocitelor poate fi indicată în cazul în care faza toxicogenă se dezvoltă şi decurge încet. Inductorii fermentativi se utilizează în intoxicaţiile prin supradozaj cu hormoni steroizi, anticoagulante cumarinice, preparate contraceptive cu structură steroidă, analgezice de tipul antipirină, sulfanilamide, preparate citostatice, vitamina D şi în intoxicaţiile cu toxice din grupul acidului carbamic (dioxicarb, pirimor, sevin, furadan) şi toxice organofosforice. În intoxicaţiile acute şi subacute cu clorofos (SOF), efectul pozitiv al fenobarbitalului este evident prin faptul că viteza biotransformării (a sintezei letale) clorofosului într-un metabolit mai toxic este egală sau mai mică decât viteza de distrugere a metabolitului format. Acţiunea curativă a inductorilor enzimatici este evidentă în insuficienţa hepatică acută, care se dezvoltă în faza somatogenă a diferitor intoxicaţii. În cazul acestei patologii, efectul curativ al inducţiei enzimatice este legat cu stimularea sintetizării fermentului, care catalizează metabolismul bilirubinei.

Dozele inductorilor enzimatici utilizate în tratament: pentru zixorin – 50–100 mg/kg/corp de 4 ori pe zi; pentru benzonal – 20 mg /kg/corp de 3 ori pe zi; pentru fenobarbital – 4 mg/kg/corp de 4 ori pe zi, parenteral. Reanbern (5%) – 400 ml, intravenos, în picurări. Un dezavantaj al fenobarbitalului este efectul său sedativ.

În calitate de inhibitori ai activităţii fermentative sunt propuse următoarele medicamente: nialamid (inhibitori ai monoaminooxidazei), levomicetină, teturam, cimetidină, metilpirazol. Dar eficacitatea clinică a acestora în intoxicaţiile cu diferite substanţe, care sunt metabolizate în organism prin reacţiile de sinteză letală, este limitată, deoarece funcţia lor de inhibiţie enzimatică se dezvoltă la a 3–4-a zi după administrare, când

în majoritatea intoxicaţiilor acute faza toxicogenă lipseşte sau se finisează. Un exemplu de aplicare a inhibitorilor enzimatici în practica clinică este utilizarea dozelor mari de levomicitină (2–10 g, parenteral) în intoxicaţiile cu dicloretan şi ciuperca *Amanita phaloides*.

Oxigenaţia hiperbarică. Generalităţi

Este o metodă modernă de administrare a oxigenului la presiuni mai mari decât presiunea atmosferică, cu ajutorul unui cheson de compresie (barocameră). Metoda prezintă o serie de calităţi deosebite, datorită cărora s-a impus în arsenalul terapeutic actual. Acestea sunt: eficacitatea rapidă şi netă în unele afecţiuni acute cu risc vital (dintre care intoxicaţiile acute cu CO, cu toxice methemoglobinizante şi hipoxemiante, ocupă un loc de prim ordin); posibilitatea de instruire; supravegherea şi manevra uşoară; capacitatea de utilizare succesivă în mai multe cazuri; contraindicaţiile ce pot fi determinate clinic şi incidentele sau accidentele uşor de prevenit sau de contracarat.

În condiţii atmosferice normale, capacitatea de transport a oxigenului către sângele arterial depinde aproape în totalitate de concentraţia hemoglobinei, de saturaţia hemoglobinei (SaO_2) la presiunea parţială dată de oxigenul arterial (PaO_2), în conformitate cu curba de disociere a oxihemoglobinei. Această curbă, care ilustrează dinamica saturării hemoglobinei la diferite presiuni parţiale de oxigen, poate fi modificată de prezenţa hemoglobinelor patologice (fetală, carboxihemoglobină, methemoglobină, cianhemoglobină) în sensul schimbării aliurei curbei într-o formă anormală (hiperbolică în cazul hemoglobinelor blocate de agenţii toxici respectivi). Repercusiunea acestei modificări este creşterea afinităţii hemoglobinei pentru oxigen la presiuni parţiale joase şi eliberarea lui deficitară în microcirculaţie, fapt echivalent cu o anemie majoră. În plus, curba, fără a fi alterată semnificativ, poate fi deplasată la stânga (creşterea afinităţii) sau la dreapta (scăderea afinităţii) de o serie de factori fizico-chimici aleatori din sânge. Deci capacitatea actuală de transport a oxigenului către sângele arterial este determinată de produsul algebric dintre capacitatea maximă de transport $CmaxO_2 = (Hb.g\% \times 1,34\ ml \times O_2)$ şi SaO_2, la care se adaugă oxigenul solvit fizic în plasmă ($0,0031 \times PaO_2$). Saturaţia hemoglobinei cu oxigen depinde de factorii care scad presiunea sa parţială: şuntul pulmonar (amestecul sângelui venos cu sângele arterial în circulaţia de întoarcere

pulmonară), „efectul şunt" realizat de tulburările raportului ventilaţie/perfuzie şi de tulburarea difuziei alveolocapilare; comunicarea interventriculară dreapta-stânga şi scăderea presiunii parţiale a oxigenului în alveole (PaO_2) din cauza tulburărilor ventilaţiei alveolare.

Din cele expuse mai sus rezultă că mijloacele de reechilibrare respiratorie, folosind oxigenul izobar, nu pot depăşi valoarea limită dictată de ecuaţia (Hb.g% × 1,34) + (0,0031 × PaO_2). Această ecuaţie este valabilă pentru PaO_2 de 150 mmHg, care determină saturaţia hemoglobinei de 100%, valoare care poate fi, de obicei, atinsă prin asistarea respiratorie cu oxigen pur, la o presiune atmosferică normală. În edemul pulmonar acut interstiţial toxic, în timpul fazei de „hipoxemie refractară", determinată de amploarea şuntului pulmonar propriu-zis, cumulat cu „efectul de şunt", nici ventilaţia mecanică cu oxigen 100% nu mai este capabilă să menţină PaO_2-ul în limite normale.

Hemoliza acută toxică şi blocarea proporţiei de hemoglobină eritrocitară de toxicele blocante de transport (CO şi methemoglobinizante) scad direct valoarea primului termen al ecuaţiei de mai sus. În formele clinice grave ale intoxicaţiilor cu blocante respiratorii de transport, aceste două sindroame coincid. De aici rezultă faptul că menţinerea aportului tisular de oxigen poate fi realizată numai acţionând asupra celui de-al doilea termen al ecuaţiei, crescând PaO_2-ul împotriva factorilor enumeraţi mai sus, care se opun. În acest fel, fracţiunea de oxigen solvit fizic în plasmă creşte direct proporţional, acest oxigen difuzează rapid în celule, prin acţiunea gradientului de presiune parţială.

Concentraţia de oxigen solvit fizic în plasmă, suficientă pentru conservarea integrităţii morfofuncţionale a celulelor, este de 6 vol.% (ml%). Concentraţia respectivă se atinge la o presiune parţială de oxigen de circa 2100 mm Hg, situaţie în care ţesuturile se pot dispensa de aportul hemoglobinic. Acest experiment a fost denumit „viaţa fără sânge". Printr-o astfel de acţiune terapeutică se poate depăşi momentul critic la intoxicaţiile acute cu anoxie celulară, înainte de instalarea stopului cardiac sau a decorticării ireversibile, creând astfel terenul propice pentru eficienţa mijloacelor toxicologice specifice de antidotism, de blocarea hemolizei sau de refacerea cantităţii de eritrocite. Pentru realizarea acestui prim deziderat terapeutic de contracarare rapidă şi eficientă a sindromului biologic post-anoxic, este necesară administrarea oxigenului (100%) la o presiune de 3 ori mai mare decât presiunea atmosferică normală (la 3 atmosfere absolute de oxigen –

3 ATA). Deoarece capacitatea de transport a hemoglobinei nu întotdeauna este compromisă în totalitate, presiunea de 3 ATA constituie o presiune maximă, de excepție.

Efectele specifice, toxicologice ale oxigenoterapiei hiperbare

Cel mai important efect specific al OHB este antidotismul farmacologic, care apare în intoxicația acută cu oxid de carbon. După cum se știe, oxigenul și oxidul de carbon competiționează asupra tuturor proteinelor cu grupare prostetică hem circulante (hemoglobina) și celulare (mioglobina, citocromul A_3 etc.). Ritmul asocierii oxidului de carbon cu aceste hem-proteine, proporția complexelor formate, ritmul disocierii și echilibrul bicompartimental realizat depind de presiunea parțială a oxigenului în biofaza receptorului respectiv, după cum reiese din următoarea ecuație:

$$\frac{\{HbCO\}}{\{HbO_2\}} = \frac{240\ pCO}{pO_2} \text{(Hb-hemoglobina)}$$

Creșterea rapidă și importantă a PaO_2-ului prin OHB realizează o deblocare eficientă într-un timp foarte scurt a tuturor acceptorilor, care își recapătă capacitatea funcțională normală. Astfel, epurarea organismului de CO se realizează eficient, printr-o singură ședință de OHB cu durata de 45–60 min., la 1,5–2 ATA se deblochează 20% de acceptori hematici și tisulari blocați de CO. Un rol important în terapia cu OHB îl are combaterea hipoxiei, care se realizează prin dizolvarea oxigenului direct în plasmă și transportarea lui prin acest mediu la țesuturi.

S-a constatat obținerea unui efect similar în cazul intoxicațiilor acute cu substanțe methemoglobinizante (nu este un antagonism specific competitiv, ci unul funcțional). În cazul acestor intoxicații, eficiența OHB se datorează, pe de o parte, acțiunii antidotice a albastrului de metilen, Vit. C (activatori a mecanismelor celulare de oxidoreducere) prin activarea ciclului pentozic în eritrocite, iar pe de altă parte, efectelor nespecifice de combatere a hipoxiei. OHB are și acțiune de inhibiție eficientă a producerii unor toxine microbiene de către germenii anaerobi (clostridii), în special a α-toxinei produse de *Clostridium Perfringes*. Această acțiune, care rămâne eficientă pentru circa 6 h de la terminarea ședinței de OHB, stă la baza terapiei gangrenei gazoase.

Efectele specifice fiziopatologice ale oxigenoterapiei hiperbare

Unele efecte fiziopatologice ale administrării oxigenului sub presiune pot fi utile pentru obţinerea unei eficienţe terapeutice ridicate. Cunoaşterea acestora este deosebit de importantă.

Efectele asupra vasomotricităţii periferice, în special cele cerebrale, depind de gradul hiperoxiei şi de durata acesteia. La o presiune de administrare a oxigenului de 2 ATA se obţine un efect important de vasoconstricţie cerebrală şi periferică. Vasoconstricţia periferică poate fi corelată cu descărcarea catecolaminelor şi poate fi combătută prin substanţe alfa-litice. Vasoconstricţia cerebrală este neadrenergică (cu excepţia venelor de la bază), prin interferarea cu mecanismele autoreglării circulatorii cerebrale. Acest efect stă la baza acţiunii antiedemului cerebral şi a scăderii tensiunii intracraniene, realizate prin OHB. El este util în orice formă de intoxicaţie acută cu substanţe hipoxemiante, în special în oxicarbonismul acut, unde edemul cerebral constituie un eveniment fiziopatologic constant. La nivel pulmonar se produce, de asemenea, un efect de creştere a presiunii în circulaţia mică, fenomen mixt-adrenergic şi de interferenţă cu mecanismele autoreglării circulatorii. Şuntul pulmonar propriu-zis poate fi, pe de o parte, micşorat prin destinderea alveolelor colabate şi regresia microatelectaziilor, iar pe de altă parte (mai puţin important din cauza aspectului tranzitor), mărit prin creşterea refluxului venos, paralel cu deschiderea şunturilor anatomice. Efectele de şunt ale tulburărilor raportului ventilaţie/perfuzie şi ale afectării difuziei alveolocapilare, concomitent, sunt complet contracarate. Aceste efecte pulmonare pot avea o importanţă deosebită în tratamentul edemului pulmonar toxic acut (lezional). Efectele de producere a vasoconstricţiei periferice sunt surmontate de creşterea presiunii de administrare a oxigenului. La o presiune de lucru de 3 ATA se produce o vasoplegie predominant cerebrală, cu creşterea fluxului cerebral şi a presiunii intracraniene. În sindromul cerebral postanoxic constituit, utilitatea efectului respectiv este restrânsă, fiind numai în condiţiile realizării unei stabilităţi eficiente a presiunii intracraniene, prin diuretice şi steroizi. Mecanismul vasoplegiei poate fi acumularea în interstiţiul cerebral a ionilor acizi, prin blocarea preluării bioxidului de carbon (lipsa hemoglobinei). De aceea, în aceste cazuri este utilă administrarea THAM.

Toxicitatea oxigenului hiperbar

Efectele toxice ale oxigenului administrat sub presiune, ca şi efectele farmacologice ale acestuia, depind de gradul şi durata hiperoxiei realizate. Cunoaşterea acestor efecte a permis elaborarea protocolului de administrare a OHB, pentru prevenirea efectelor adverse cu manşă maximă de securitate. S-a descris toxicitatea acută şi toxicitatea subacută sau cronică a oxigenului. Toxicitatea acută este neuropsihică şi cardiorespiratorie. Efectele neuropsihice, care se produc în cazul prelungirii expunerii peste limitele admise pentru fiecare presiune de lucru, debutează prin agitaţie psihomotorie, greţuri, vome, obnubilare şi culminează cu convulsii tonico-clonice. Cele mai importante mecanisme sunt: inhibarea sintezei şi a eliberării de mediatorii cerebrali moderatori (GABA), creşterea presiunii intracraniene. Convulsiile sunt reversibile prin scăderea bruscă a presiunii de lucru şi pot fi parţial prevenite prin agenţi anticonvulsivanţi (diazepam, fenobarbital). Acest efect advers contraindică (relativ) folosirea OHB la epileptici sau impune prevenţia farmacologică. Timpul maxim de administrare a OHB, care conferă o limită de siguranţă, este: 45 min la 3 ATA, 60 min la 2,5 ATA şi 90 min la 2 ATA.

Toxicitatea acută cardiorespiratorie se produce în corelaţie cu cea neuropsihică. Simptomele constau în depresia acută a contractilităţii miocardice (după un iniţial puseu hipertensiv), creşterea bruscă a presiunii venoase centrale, producerea unui edem pulmonar acut, exploziv. Fenomenele nu sunt reversibile cu depresurizarea. În geneza edemului pulmonar acut, un loc important îl are spasmul neurogen al sfincterelor postcapilare în cazul unei întoarceri venoase crescute. De aceea, edemul pulmonar acut poate fi prevenit prin premedicaţia cu neuroleptice alfa-litice (dehidrobenzperidol) sau ganglioplegice. Toxicitatea subacută a oxigenului este un fenomen fiziopatologic, care dacă se respectă intervalele admise dintre şedinţele de OHB (90 minute între primele 3 şedinţe şi 6-8 ore în continuare) nu se produce.

Indicaţiile toxicologice ale oxigenoterapiei hiperbare

În funcţie de specificitatea acţiunii toxicologice a OHB s-au distins indicaţii absolute (în care efectuarea OHB are o indicaţie vitală) şi indicaţii relative (în care OHB favorizează tratamentul de fond).

Indicaţiile toxicologice absolute ale OHB:

– coma oxicarbonică şi cea prin intoxicaţie cu gaze utilitare;

– gangrena gazoasă;
– anemia hemolitică gravă.

Indicațiile relative ale OHB:

– coma methemoglobinică după antidotism specific;
– coma cianhidrică după antidotism specific;
– coma postanoxică în intoxicațiile cu depresoare respiratorii;
– anemia hemolitică substituită hematologic;
– edemul cerebral toxic;
– edemul pulmonar interstițial lezional toxic;
– encefalopatia toxică în intoxicațiile cu depresoare ale SNC în faza somatogenă.

Contraindicațiile oxigenoterapiei hiperbare

Nu li se va efectua OHB bolnavilor care:

– au altă indicație terapeutică imediată;
– prezintă obstrucții ale căilor aeriene superioare;
– evidențiază volet costal, pneumotorax deschis, bronhospasm în criză;
– dezvoltă crize convulsive subintrante;
– nu li s-a făcut terapia antidotică specifică;
– prezintă faza toxicogenă a intoxicațiilor acute cu toxice, biotransformarea căror trece prin reacțiile de oxidare și formarea metaboliților mult mai toxici decât toxicul cauzal (carbofos, etilenglicol, metanol), ca excepție pot fi numai cazurile în care anoxemia reprezintă un pericol mult mai mare decât metaboliții formați;
– prezintă boala de iradiere;
– prezintă insuficiență hemodinamică acută.

Metodologia aplicării oxigenației hiperbarice

Înaintea efectuării procedurii OHB, pacientului i se face radiografia cutiei toracice, electroencefalografia, electrocardiografia, se determină indicii acido-bazici ai sângelui, se face sondaj vezical; dacă sunt convulsii, ele trebuie contracarate (diazepam, barbiturice).

Luând în considerație starea gravă a bolnavilor în intoxicațiile acute, presularea oxigenului în cheson și depresularea lui se face lent (în timp de 15–20 min), schimbând presiunea cu viteza de 0,1 ATA pe min. Durata unei proceduri de OHB, la presiunea de 1,0–1,5 ATA în cheson, este de 40–50 minute. Durata unei proceduri în tratamentul encefalopatiilor toxice, care

se dezvoltă în perioada somatogenă a intoxicațiilor acute cu depresoare ale SNC, trebuie să fie de 60–100 minute, iar presiunea în cheson – 0,3–0,5 ATA.

Dezintoxicarea organismului cu antidoturi (dezintoxicarea farmacologică)

Antidoturile sunt substanțe farmacologice, care au capacitatea de a preveni sau de a sista acțiunea toxică a unui element chimic exogen. Efectele lor curative, la doze standardizate, trebuie să fie rapide și eficiente. Antidoturile posedă următoarele proprietăți:

– acționează specific asupra unui complex funcțional celular;
– au activitate intrinsecă ridicată;
– nu determină efecte adverse grave sau imprevizibile;
– efectul antidotic persistă pentru o perioadă de timp cunoscută;
– prin metabolizare, acestea nu eliberează metaboliți activi toxici.

Utilizarea antidoturilor în practica medicală este cunoscută din secolele XVIII–XIX, de când pentru dezintoxicare se aplicau preparate capabile să neutralizeze chimic unele substanțe acide, alcaline ș. a., iar pentru micșorarea resorbției, în tubul digestiv al unor alcaloizi, al unor toxine proteice și al altor toxice, se administra cărbune activat. Aceste antidoturi aveau proprietăți de dezintoxicare doar în cavitatea gastroduodenală. Cu 20–30 de ani în urmă a apărut posibilitatea de a utiliza antidoturi, care pot acționa prin diferite mecanisme în mediul intern al organismului – în sânge, în țesuturi și în diferite structuri biologice. Studierea amănunțită a proceselor toxicocinetice ale substanțelor toxice, a căilor de biotransformare și a țintelor de acțiune toxică a permis să apreciem mai real capacitățile fiecărui antidot și să determinăm semnificația antidoturilor curative în diferite perioade ale maladiei de etiologie chimică.

Particularitățile terapiei de dezintoxicare farmacologică

1) Antidotul își păstrează capacitățile curative numai în perioada toxicogenă a intoxicației acute, durata căreia este diferită și depinde de particularitățile toxicocinetice ale substanței toxice. Intoxicațiile cu sărurile metalelor grele au o fază toxicogenă mai lungă (8–12 zile), iar intoxicațiile cu substanțe toxice care au toxicitate înaltă și metabolizare rapidă în organism, de exemplu, cianurile, hidrocarburile clorurate, au o durată toxicogenă scurtă.

2) Terapia de dezintoxicare cu antidoturi are o specificitate înaltă și de aceea poate fi folosită numai după constatarea veridică și justă a genului de intoxicație acută. În caz contrar, la administrarea greșită a antidotului în doze standarde, se poate manifesta acțiunea toxică a preparatului farmacologic asupra organismului.

3) În stări foarte grave (de insuficiență poliorganică), eficiența terapiei cu antidot este semnificativ mică din cauza dereglărilor grave hemodinamice și a metabolismului gazos, iar în unele cazuri, antidotul poate influența negativ, de exemplu, la administrarea atropinei în condiții de hipoxie profundă poate provoca asistolie.

Tipurile de antidoturi

În sens larg, antidoturile reprezintă substanțe care contracarează nocivitatea toxicelor, transformându-le, printr-un proces chimic, în compuși inofensivi pentru organism sau reducându-le nocivitatea printr-un fenomen fizic. Astfel, antidoturile pot să absoarbă, să neutralizeze sau să combată efectele toxicului, acționând prin:

- fenomene fizice;
- fenomene chimice;
- pe cale fiziologică (antidoturi antagoniste).

Antidotismul presupune un fenomen fizic (de ex.: absorbția) sau interacțiuni chimice (de ex.: formarea compușilor foarte puțin solubili, insolubili, solubili, dar puțin disociați, complexarea sau neutralizarea), având drept consecință reducerea (parțială sau totală) toxicității.

Antagonismul (antidotismul fiziologic) se realizează prin acțiunea farmacodinamică la același nivel la care acționează toxicul, în sens contrar acestuia, având drept rezultat anularea (cel puțin parțială) efectelor toxicului.

Antidoturile trebuie să îndeplinească două condiții esențiale:

– să anihileze cât mai repede și mai complet toxicul, trasformându-l într-un compus inactiv;

– să fie lipsite de toxicitate, astfel încât să poată fi administrate în doze mari, fără consecințe nocive asupra organismului.

Antidoturi care acționează prin fenomene fizice

Reprezentanții acestui grup de antidoturi sunt:

1) cărbunele activat;

2) bentonitele.

Aceste antidoturi acţionează prin adsorbţie. Cel mai des utilizat este cărbunele activat; bentonitele îşi exercită acţiunea printr-un mecanism ireversibil.

Cărbunele activat

Date fiind porozitatea fină şi suprafaţa mare, cărbunele activat adsoarbe multe substanţe toxice ingerate, limitând astfel adsorbţia acestora. De asemenea, în doze orale repetate (*cărbune activat serial*), cărbunele activat poate accelera viteza de eliminare în cazul substanţelor cu volum mic de distribuţie şi care suferă circulaţie enterohepatică (de ex.: digitalice, glutetimidă, izoniazidă, salicilaţi, fenotiazine etc.) sau difuzează din sânge (circulaţia intestinală) în lumenul intestinal (de ex.: fenobarbital, teofilină). Cel mai eficient este considerat cărbunele vegetal, acesta reţine din stomac substanţele toxice minerale şi organice. Puţine substanţe toxice nu sunt adsorbite de cărbunele activat.

Exemple de substanţe toxice care nu sunt absorbite de cărbunele activat: acizi; etilenglicol; minerali; cianuri; hidroxizi; fluoruri; metanol; compuşi ai metalelor: Li, Fe, etanol; Hg, Pb.

Cărbunele activat se administrează după emeză sau spălătura gastrică. Datorită eficacităţii remarcabile, unele studii recomandă utilizarea cărbunelui activat ca alternativă pentru cele două proceduri menţionate anterior.

Doza uzuală de cărbune activat este de 1 g/kg (sau 10 părţi de cărbune la 1 parte de toxic, dacă se cunoaşte cantitatea de toxic ingerată), administrat sub formă de suspensie în apă (eventual cu corectori de gust), prin ingerare sau prin tubul orogastric sau nazogastric.

În prezent, cărbunele activat seriat este util în intoxicaţiile cu teofilină sau în intoxicaţiile grave cu fenobarbital, carbamazepină, aspirină, chinină, dapsonă. În doze repetate, cărbunele activat se administrează la 4–8 ore, 15–20 g, oral sau prin tubul gastric. La fiecare a doua, a treia doză de cărbune se asociază un purgativ.

Este important ca acesta să se administreze cât mai rapid, de preferat în prima oră de la ingestie (nu mai târziu de 4–6 ore).

Cărbunele activat este lipsit de toxicitate, rareori pot apărea reacţii adverse de tipul: constipaţii, diaree, deshidratare şi hipernatremie (din cauza asocierii purgativelor, cu precădere în cazul dozelor repetate de cărbune

activat). De asemenea, uneori pot apărea complicații cauzate de aspirația efectuată odată cu conținutul gastric (datorită distensiei abdominale).

Precauții și contraindicații:

- Cărbunele activat poate reduce, împiedica sau întârzia adsorbția orală a unor antidoturi (de ex.: N-acetilcisteina).
- Capacitatea de adsorbție este limitată de prezența alimentelor în stomac.
- Cărbunele activat este contraindicat în cazul ileusului sau al odstrucției intestinale și în cazul ingestiei substanțelor corozive.

Antidoturi care acționează prin fenomene chimice

Antidoturile care acționează prin fenomene chimice se clasifică în:

1) antidoturi generale;
2) antidoturi pentru combaterea acidozei;
3) antidoturi cu acțiune indirectă;
4) antidoturi speciale;
5) antidoturi care acționează prin reducere;
6) antidoturi care acționează prin oxidare;
7) antidoturi cu grupe oximice (reactivatori de colinesterază);
8) antidoturi care acționează prin chelatare:
   - antidoturi cu grupe tiolice;
   - antidoturi de tip complexoni.
9) vitamine (ca antidoturi).

Antidoturile generale

Având un spectru larg de acțiune, aceste antidoturi se mai numesc și universale. Cel mai frecvent sunt utilizate: laptele, albușul de ou, apa de săpun, taninul, sulfura de fier, antidotul metalorum, soluția Lugol, antidotul Jannel, antidotul Fuchs, antidotul universal.

1. *Laptele*, prin proteinele pe care le conține, acționează asupra multor toxice cu precădere minerali, formând compuși insolubili (îndepărtați uneori prin vomismente sau spălătură stomacală, deoarece ajunși în intestin ar putea regenera toxicul).

Indicații:

– în intoxicațiile cu toxice corozive (deoarece protejează mucoasa gastrică);

– în intoxicațiile cu acid oxalic, cu fluoruri (formează cu aceștia compuși insolubili).

Este *contraindicat* în intoxicațiile cu substanțe toxice solubile în grăsimi (pesticide organoclorurate, organofosforice, fosfor, cantaridină etc.), deoarece poate favoriza (crește) absorbția acestora.

2. *Albușul de ou* acționează, de asemenea, prin proteinele sale, formând cu toxicele minerale compuși insolubili. În același timp, acționează ca emolient, diminuând efectele substanțelor corozive. Se administrează sub formă de apă albuminată (5–6 albușuri de ou sau aproximativ 10 g albumină la 1 l de apă); după administrare se recomandă spălătura stomacală. Este *indicat* în cazul *toxicelor corozive* (reduce iritația și întârzie absorbția).

3. *Apa de săpun* (7–8 g de săpun la un pahar cu apă) este mai utilă. Precipită metalele *grele* sub formă de stearați insolubili. După administrare, soluția de săpun se îndepărtează prin spălătura stomacală.

4. *Taninul* (soluție 0,3–0,5%) precipită *metalele grele*, numeroase *heterozide și alcaloizi* (excepție – morfina). După administrare este necesară spălătura gastrică. În cazul alcaloizilor, pentru a împiedica dizolvarea precipitatelor în mediul acid din stomac, antidotului i se adaugă hidrocarbonat de sodiu.

5. *Sulfura de fier II (FeS)* se administrează sub formă de pulbere fină, împreună cu sucul gastric generează hidrogenul sulfurat, care precipită *sărurile metalelor grele* și ale *unor semimetale* sub formă de sulfuri insolubile.

6. *Antidotul metalorum* se prepară prin amestecarea a două soluții: a) soluția de hidrogen de sodiu, saturată cu un curent de hidrogen sulfurat; b) soluția de sulfat de magneziu și hidrocarbonat de sodiu.

După amestecare, soluția se răcește, se saturează cu hidrogen sulfurat, se repartizează în flacoane de 125ml, care se închid cu dopuri roșii de cauciuc. Peste un timp, sulful se depune, iar soluțiile nu pot fi utilizate.

Antidotul preparat astfel se adaugă în apele de spălătură gastrică acidulate cu acid acetic diluat sau sare de lămâie, în cazul *intoxicațiilor cu metale și semimetale*, pe care le precipită sub formă de sulfuri insolubile (As_2S_3, Sb_2S_3, Bi_2S_3, Ag_2S, CdS, CuS, HgS, Tl_2S etc.).

7. *Soluția Lugol* (soluție apoasă de iod și iodură de potasiu) se administrează în intoxicațiile cu alcaloizi (o lingură la un pahar cu apă), pe care îi precipită sub formă de periioduri de la culoarea galbenă-brun până la brună-neagră. La administrare acestei soluții se adaugă și hidrocarbonat de sodiu, deoarece precipitatele de alcaloizi sunt solubile în sucul gastric.

8. *Antidotul Jannel* este o suspensie ce conţine sulfură de fier, hidroxid feros şi exces de hidroxid de magneziu, preparându-se prin amestecarea a două soluţii: sulfat feros (140 g) în 700 ml de apă; sulfură de sodiu (110 g), oxid de magneziu (79 g) în 600 ml de apă.

Se păstrează în sticle brune şi se administrează câte o jumătate de pahar, la intervale de 20–30 minute.

Este *indicat în intoxicaţiile cu:*

– metale grele;

– compuşi anorganici ai arsenului;

– acid cianhidric şi cianuri; formează precipitate insolubile. În intoxicaţiile cu alcaloizi, nu este eficient.

9. *Antidotul Fuchs* se prepară în momentul folosirii, prin amestecarea unei suspensii de oxid de magneziu cu o soluţie de sulfat feric, astfel conţinând sulfat de magneziu şi hidroxid de fier (II). Hidroxidul de fier este *antidot al arseniului*, iar sulfatul de magneziu acţionează atât ca *purgativ*, cât şi *ca antidot al ionilor* Ba^{2+} *şi* Pb^{2+} (îi precipită din tractul gastrointestinal ca sulfaţi insolubili).

10. *Antidotul universal* (conţine cărbune activat, oxid de magneziu, tanin) este în prezent mai puţin utilizat, deoarece, după unele opinii, antidotul este mai puţin eficient (constituenţii săi se inactivează reciproc, de ex., taninul este adsorbit de cărbunele activat) şi absorbţia taninului din tractul gastrointestinal poate produce fenomene toxice. În intoxicaţiile cu *acizi, hidroxizi alcalini, metale grele, arsen, alcaloizi şi heterozide* se administrează sub formă de suspensie 15 g la o jumătate de pahar de apă. După administrare, se aplică spălătura stomacală sau se administrează purgative.

Antidoturile pentru combaterea acidozei

1. *Hidrocarbonatul de sodiu*

Este un agent tampon care corectează acidoza şi, prin alcalinizarea urinei, intensifică eliminarea renală a unor substanţe acide (de ex.: salicilaţi, fenobarbital); în plus, împiedică depunerea tubulară renală a mioglobinei la pacienţii cu rabdomioliză. La administrarea orală (sau în lavajul gastric), formează săruri insolubile cu fierul, împiedicând absorbţia acestuia.

Indicaţii:

– acidoză metabolică gravă, în intoxicaţiile cu metanol, etilenglicol, salicilaţi; se administrează 0,5–1meq/kg, i/v în bolus, repetat până la corectarea pH-ului la 7,4;

– pentru alcalinizarea urinei, în scopul intensificării eliminării salicilaților și a fenobarbitalului sau pentru a împiedica depunerea renală a mioglobinei (în caz de rabdomioliză), se administrează 100 meq, i/v în bolus împreună cu 1l de glucoză (5%), 2–3 ml/kg/h; pH-ul urinei este verificat frecvent, debitul fiind ajustat, pentru al menține la 6–7;

– în intoxicațiile cu antidepresive triciclice, 0,5–1meq/kg, i/v în bolus, pentru a ameliora manifestările de cardiotoxicitate și pentru a menține pH-ul sanguin la 7,45–7,5;

– în intoxicațiile masive, prin ingerare cu săruri de fier, soluție (1-2%), 4–5 ml/kg, spălătură gastrică.

Contraindicații:

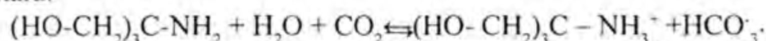
– alcaloza metabolică sau respiratorie, hipernatremie;

– edem pulmonar;

– nu se utilizează oral, în cazul intoxicațiilor prin ingerarea acizilor minerali (prin dezvoltarea unor cantități mari de dioxid de carbon în urma neutralizării, leziunile sunt deteriorate, conducând la perforarea stomacului).

2. *Lactatul de sodiu* se utilizează sub formă de soluție M/6, fiind indicat în stări de acidoză, tulburări de ritm, comă diabetică. Este contraindicat în insuficiență hepatică gravă, în alcaloză, în acidoza lactică. Prezintă riscul de încărcare sodică a organismului.

3. *Trometamolul (trometamină, tris, THAM)*, din punct de vedere chimic este un aminoalcool(2-amino-2hidriximetilpropan-1,3-diol, trihidroximetil aminometan), care acționează ca un agent tampon acceptor de protoni, având ca rezultat corectarea acidozei. Reacționează cu dioxidul de carbon, formând ioni carbonați acizi, fără a intensifica ventilația pulmonară:



$$(HO\text{-}CH_2)_3C\text{-}NH_2 + H_2O + CO_2 \leftrightarrows (HO\text{-}CH_2)_3C - NH_3^+ + HCO_3^-.$$

Acționează, de asemenea, ca diuretic osmotic, mărește fluxul urinar și pH-ul urinar, favorizând eliminarea toxicelor acide slabe.

Se utilizează sub formă de soluție izotonică 0,3M, sub formă de perfuzie lentă.

Este indicat în:

– acidoza metabolică sau respiratorie;

– acidoza cauzată de bolile cardiovasculare, acidoza diabetică și renală;

– intoxicațiile cu barbiturice și salicilați (grăbește eliminarea renală).

Antidoturile cu acțiune indirectă

Nu acționează direct asupra xenobioticului, ci asupra unei substanțe endogene, pe care o transformă într-un compus, capabil să reacționeze cu toxicul (având o afinitate mare față de acesta).

Exemplul dovedit clasic îl oferă intoxicația cianhidrică, în cazul căreia se administrează un agent methemoglobinizant, care dă naștere unei cantități (controlate) de methemoglobină, iar aceasta, având o afinitate mare față de ionul de cianură, îl socoate (îl extrage) de pe citocromoxidază (citocrom A_3 oxidat), pe care o blocase (întrerupând respirația celulară și provocând asfixia internă), cu formarea cianmethemoglobinei.

Exemple de astfel de antidoturi sunt: *nitritul de sodiu, nitritul de izoamil, albastrul de metilen, tionina, acidul ascorbic, dietilamino-4-fenolul (N,N-dietil-p-aminofenol).* Acesta din urmă, deși administrat în doze care să nu ducă la formarea metHb mai mult de 30%, s-a dovedit a fi nefrotoxic, în experimentele efectuate pe animale (pe șobolani). Mecanismul este probabil similar celui descris mai sus pentru p-aminofenol, cu care se aseamănă structural.

Alte exemple de antidoturi indirecte și situații în care sunt folosite acestea sunt:

- $Na_2S_2O_3$: pentru CN^- (accelerează ritmul de formare a SCN^-);
- *albastru de metilen, tionina, acidul ascorbic:* pentru combaterea methemoglobinemiei;
- *etanolul:* pentru metanol și etilenglicol;
- *NaCl:* pentru Br^- este mai hidrosolubil decât Cl^- și îl înlocuiește pe acesta din mediile biologice, producând fenomene toxice; administrarea serului fiziologic împreună cu salidiuretice determină o diureză salină forțată (se elimină atât NaCl, cât și NaBr);
- *oxigenul hiperbar (2–3 atm.),* pentru CO;
- *citocromul c:* uneori în intoxicațiile cu CO; nu este un antidot propriu-zis, el întrerupe lanțul reacțiilor care provoacă hipoxia celulară;
- *pseudocolinesteraza exogenă (liofilizată) sau plasma:* în intoxicațiile cu COF (compuși organofosforici) joacă rol de tampon fiziologic („silent receptor"), suplinind colinesteraza plasmatică inhibată.

Antidoturile speciale

Acestea se limitează la un grup mai restrâns de toxice, sunt specifice și eficiente.

1. *Zaharatul de caliu* se prepară din zaharoză, var stins și apă distilată. Este util în *intoxicațiile cu:*

– *acid oxalic* (în cazul cărora se poate utiliza şi clorura de calciu, întrucât precipită oxalatul de calciu mai puţin solubil);

– *fluoruri;*

– *fenol.*

Zaharatul de caliu precipită aceste toxice sub formă de săruri de calciu insolubile.

2. *Clorura de sodiu* se indică în intoxicaţiile cu azotat de argint, deoarece precipită ionul de Ag^{+} sub formă de clorură de argint (AgCl), mai puţin solubilă.

3. *Limonada sulfurică* (soluţie de acid sulfuric 0,2%) se utilizează ca antidot în intoxicaţiile cu săruri de bariu sau plumb, deoarece precipită ionii respectivi sub formă de sulfaţi insolubili. Cu acelaşi scop se pot utiliza şi purgativele saline ca: sodiu sau sulfatul de magneziu.

4. *Laptele de magneziu* – suspensie de oxid de magneziu (40–50 g la 1 l de apă) – se utilizează la efectuarea spălăturii stomacale (3 linguri la 1 l de apă), în intoxicaţiile cu acizi minerali (fiind şi un bun agent de neutralizare), în cazul ingerării compuşilor oxigenaţi ai arsenului (pe care îl precipită).

Avantajul acestuia constă în faptul că are un caracter slab alcalin, nu produce lezări locale; are şi acţiune purgativă slabă.

5. *Antidoturile arsenice* (hidroxid feric gelatinos) se prepară din soluţia de clorură ferică şi suspensie de oxid de magneziu, fiind indicate în intoxicaţiile cu arseniţi şi arseniu, pe care îi precipită sub formă de săruri insolubile (acţionează asemănător antidotului Fuchs). Se administrează câte 2–4 linguri la intervale de 10 minute, după fiecare administrare provocându-se voma (compuşii formaţi sunt solubili în sucul gastric).

6. *Antidotul Thaliu* este albastru de Berlin [hexacianoferatul (II) feric], are afinitate pentru taliu şi arseniţi, pe care îi leagă din tractul gastrointestinal sub formă de complex, care se elimină apoi prin fecale. Este util în intoxicaţiile cu compuşii taliului şi în cazul contaminării cu cesiu radioactiv (scade timpul de înjumătăţire al cesiului radioactiv cu aproximativ 1/3).

În intoxicaţia acută cu taliu se administrează iniţial 3 g, oral sau prin sondă gastrică, apoi 3–20 g în 24 de ore, divizat în doze egale sau 250 mg la un kg din masa corporală pe zi, în 4 doze. Administrarea continuă 2–3 săptămâni sau până când excreţia urinară a taliului în 24 de ore devine mai mică de 0,5 mg.

În cazul contaminării cu cesiu radioactiv se administrează 500 mg, oral, de 6 ori pe zi (la interval de 2 ore), timp de 3 săptămâni. Cel mai frecvent efect este constipația. De asemenea, produce colorarea fecalelor în negru. În unele țări este disponibil sub formă de produse farmaceutice – capsule (*Antidotum Thalii-Heyl, Radiogardase-Cs*).

Antidoturile care acționează prin reducere

Rongalita [formaldehidsulfoxilatul de sodiu, $CH_2(OH)SO_2Na$] reduce unele metale (Hg, Bi) din sărurile lor. Se utilizează în spălătura stomacala (soluție 5%) sau se poate administra prin ingerare (soluție 10/100 sau 10/200, la care se adaugă zeamă de lămâie sau de portocală).

Antidoturile care acționează prin oxidare

Permanganatul de potasiu, în prezent rar folosit, oxidează unele toxice organice (morfina, stricnina, atropina, picrotoxina, fenolul, creozotul). De asemenea, oxidează și compușii anorganici (fosforul la acid fosforic, acidul cianhidric și cianurile la cianați), conducând la compuși mai puțin toxici.

Eficacitatea antidotică este accentuată în mediul alcalin și este limitată de causticitatea pentru mucoasa gastrică. Se utilizează sub formă de soluție diluată 1/1000–1/5000, la efectuarea spălăturii stomacale.

Antidoturile cu grupe oximice (reactivatori de colinesterază)

Molecula substanței reactivatoare a colinesterazei blocate de un inhibitor, de exemplu de o substanță organofosforică, are o structură complimentară complexului enzimă-inhibitor, de exemplu acetilcolinesteraza fosforilată; toți acești reactivatori conțin un atom de azot cuaternar (de regulă un grup de metil-piridiniu) și o grupă oximică, al cărei oxigen nucleofil se poziționează aproape de atomul de fosfor electrofil al grupului dialchil-fosfat, inhibitorul efectiv rămas încă fixat pe restul serinic al centrului esterazic al enzimei (după ce prin „conlucrarea" dintre restul ei serinic și cel histidinic, enzima reușește să se debaraseze de „grupul detașabil", „leaving group", fără acțiune inhibitoare).

AChE este o proteină alosterică de tip colagenic, cu M de circa 250000, formată din patru unități polipeptidice, probabil identice. Suprafața activă a acestor substanțe conține un centru *anionic*, care leagă capătul cationic al ACh și un centru esterazic, situat la 0,7 nm de cel anionic, care leagă și hidrolizează legătura esterică din structura transmițătorului. Grupa anionică aparține unui rest glutamat. Pentru hidroliză sunt importante, în structura sediului esterazic, o grupă *OH serinică și nucleul imidazolic histidinic* învecinat.

Interacţiunea ACh-AChE şi hidroliza ACh

1. Pătrunderea în fanta sinaptică a ACh şi orientarea spaţială a acesteia, favorizată de formarea temporară a legăturilor de hidrogen între ACh şi proteinele din învecinătate.

2. Fixarea enzimei pe substrat este datorată trecerii hidrogenului sub formă de proton de pe OH serinic pe azotul histidinic, când o pereche de electroni, care sunt trimişi în coordonare cu carbonul central al grupei ester rămân disponibili la oxigen.

3. Are loc migrarea hidrogenului ca proton de pe azotul histidinic pe oxigenul din restul colinic (se desprinde colina) şi fixarea prin punte de hidrogen a unei molecule de apă pe azotul histidinic; colina se desprinde, fiind slab legată de centrul anionic.

4. Legătura oxigenului serinic cu carbonul grupei acetil se scindează heterolitic, protonul din molecula de apă se desprinde şi se fixează de oxigenul serinic (devenind negativ), în timp ce ionul hidroxid (OH^-), rămas din molecula de apă, se leagă de cationul acetiliu, formând acid acetic, viteza reacţiei de hidroliză este foarte mare: în 10^{-3} secunde sunt hidrolizate 2×10^{12} molecule de ACh.

Interacţiunea dintre compuşii organofosforici şi AChE

Capacitatea SOF de a reacţiona cu centrul activ al AChE poate fi explicat prin faptul că aceste toxice, din punctul de vedere al structurii chimice, sunt analogi structurali ai ACh. Unele SOF (sarin, diizopropilfluorfosfat şi altele) pot imita partea compusă esterică a mediatorului, din cauza că grupul P=O, ca şi grupul carbonil (C=O), este polarizat. Alte SOF (de exemplu, fosforiltiocolinele) pot imita atât partea esterică, cât şi partea cationică a mediatorului. Această parte cationică, reacţionând cu partea anionică a centrului enzimatic activ, asigură orientarea toxicului pe acesta, iar partea moleculei toxicului care conţine fosfor reacţionează cu centrul esterazic. În ambele cazuri, reacţionarea SOF cu centrul activ al AChE duce la formarea legăturii dure covalente dintre atomul de fosfor cu radicalul hidroxil al serinului, care intră în structura părţii esterazice a centrului activ al AChE, producând fosforilarea acestuia. Cu cât structura chimică a SOF este mai analogică, cu atât este mai mare activitatea lor anticolinesterazică şi toxicitatea este mai înaltă.

De regulă, etapele interacţiunii dintre unitatea enzimatică (AChE) şi inhibitorul organofosforic respectă succesiunea din cadrul procesului de hidroliză a ACh, cu următoarele deosebiri:

• dacă decarboxilarea centrului activ al AchE, după reacția de hidroliză a mediatorului, are loc practic momentan și enzima își reface capacitatea de a acționa cu substratul, atunci defosforilarea trece foarte lent; cu timpul, legătura dintre SOF și AChE inițial reversibilă, care poate spontan sau prin administrarea oxinelor să se distrugă, devine „îmbătrânită", ireversibilă, fără posibilitatea de a fi descompusă;

• deci stabilitatea complexului „enzimă fosforilată" este foarte mare, viteza reacției de hidroliză fiind extrem de mică;

• din acestea reiesă că eficiența preparatelor oximice, ca antidoturi în intoxicațiile cu SOF, este posibilă numai în faza de reactivare a AChE. Durata acestei perioade este diferită de la toxic la toxic (de exemplu, pentru sarin – 5–6 ore, pentru soman doar câteva minute, iar pentru VX gaze – 24 h). În practica medicală, administrarea oximelor după 24 h este interzisă, deoarece din cauza reacțiilor adverse este ineficientă și periculoasă.

Mecanismul de acțiune al antidoturilor oximice în intoxicațiile cu SOF

Preparatele oximice sunt capabile să reacționeze cu partea substanței organofosforice legată cu AChE, să scindeze enzima de la molecula toxicului (dacă legătura nu îmbătrânește) și astfel să reactiveze activitatea enzimatică. Deci, reactivatorii AChE sunt antagoniști biologici al SOF. La reactivatorii AChE mai utili se referă asemenea preparate ca pralidoxima (2-PAM), dipiroxima (TMB-4), toxogonina (LuH-6). Mecanismul biochimic de acțiune al grupei oximice este legat cu capacitatea ei de a rupe legătura dintre atomul de fosfor al organofosforicului și oxigenul serinului din centrul activ al AChE, formând o nouă legătură între oxima fosforilizată și enzima liberă.

În afară de capacitatea de a reactiva AChE, reactivatorii pot debloca (desensibiliza) colinoreceptorii și restabili funcția lor, totodată pot distruge moleculele organofosforice, care circulă liber în sânge. Unele oxime (2-PAM,TMB-4) au și activitate N-colinolitică (acțiune asemănătoare curarelor), care joacă un rol anumit în contracararea blocului neuromuscular. În ultimul timp au apărut informații despre capacitatea reactivatorilor de a restabili activitatea carboxilesterazei sângelui, ferment ce joacă un rol deosebit în dezintoxicarea toxicelor.

Trebuie de menționat faptul că viteza de disociere a legăturii dintre toxic și oximă este mică, ceea ce duce la acumularea substanței, care uneori

are toxicitate înaltă. De aceea în practica clinică, în cazul acordării ajutorului medial trebuie să se excludă supradozarea preparatelor oximice.

Antidoturile care acționează prin chelatare

În acest grup se încadrează substanțele organice, care complexează majoritatea toxicelor minerale, îndeosebi metalele grele. Metalele cu cifra de coordinare mai mare formează un complex mai stabil decât cele cu cifra de coordinare mică.

Chelatorii, folosiți ca antidoturi, trebuie să îndeplinească următoarele funcții:

- să chelateze metalele grele, eliminându-le din complex (format prin legarea de structurile biochimice fundamentale, de exemplu: cu proteine, inclusiv enzime) de la diferite niveluri, unde produc tulburări funcționale;
- să chelateze toxicele metalice circulante;
- atât chelatorii, cât și chelații să fie lipsiți de toxicitate;
- să nu producă prin biotransformare metaboliți toxici;
- constanta de chelatare pentru metalul toxic să fie mai mare, în condiții variate de pH, inclusiv în urina acidă (pentru a preveni disocierea complexului la trecerea prin rinichi, având drept consecință exercitarea acțiunii toxice a toxicului metalic asupra epiteliilor tubulare);
- constanta de chelatare pentru bioelemente trebuie să aibă valoare mică, pentru a nu lipsi organismul de elementele indispensabile activității unor enzime importante;
- să aibă greutate moleculară mică și să fie solubilă în apă, pentru a se difuza ușor în organism;
- să se elimine ușor prin urină și prin bilă.

Antidoturile care acționează prin chelatare sunt clasificate în două grupe:

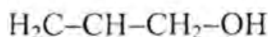
1) antidoturi cu grupe tiolice;
2) antidoturi de tip complexoni.

Antidoturile cu grupe tiolice

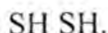
Acestea acționează prin chelatare asupra:

– toxicului metalic liber din circulație, inactivându-l;
– toxicului metalic legat de structurile biochimice fundamentale (de exemplu: enzime).

1. *Dimercaprolul* (DMP, BAL, ditiopropanolol, 2,3-dimercaptopropanolol)





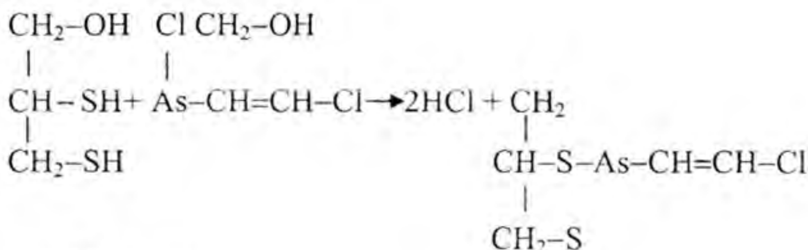


A fost sintetizat în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, în 1941, de către Stocken şi Thompson, în cadrul eforturilor de a dezvolta un antidot al levizitei (beta-clorvinildiclorarsina), gaz de luptă vezicant. Cercetările au fost focalizate asupra compuşilor cu grupe tiolice, cunoscându-se capacitatea arsenului de a reacţiona cu aceştia. Astfel, s-a demonstrat că 2, 3-dimercaptopropanolol (DMP) formează cu compuşii arsenului un chelat foarte stabil, relativ netoxic. Peters a introdus DMP-ul ca antidot al levizitei, din acest motiv, iniţial, acest compus a fost denumit BAL (*British anti-Levisite*).

DMP se prezintă ca un lichid uleios, cu miros neplăcut de mercaptan solubil în apă, lipide, dar instabil în soluţie apoasă, din acest motiv, formele farmaceutice parenterale existente sunt soluţii uleioase (în ulei de măsline).

DMP acţionează ca agent de chelatare, legând ionul metalic liber şi deplasându-l din complexul cu proteine şi enzime (cu precădere cele cu grupe tiolice), în intoxicaţiile cu arsen şi mercur; astfel sunt reactivate enzimele cu grupe tiolice inhibate de toxicele respective. Rezultatele bune se obţin şi în cazul intoxicaţiilor acute cu stibiu, bismut, nichel, crom. De asemenea, se indică în intoxicaţia cu aur şi ca terapie adjuvantă – în encefalopatia acută saturnină.

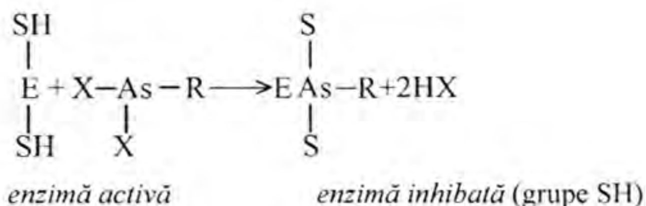
În intoxicaţiile cu compuşii arseniului (de exemplu: levizita), chelatorul reacţionează cu toxicul după schema următoare:



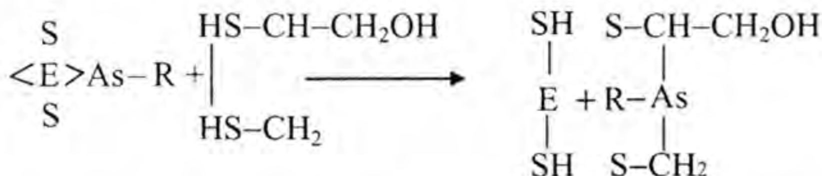
DMP, levizita

În general, antidotul acţionează prin grupele tiolice proprii, pentru a scoate toxicul mineral din complexul format la nivelul grupelor tiolice ale enzimei (enzima inhibată).

a. Inhibarea enzimei de către compusul cu As



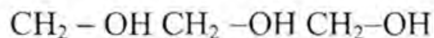
b. Reactivarea enzimei prin intervenţia DMP-ului

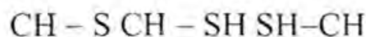
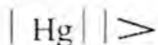
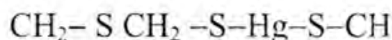


Astfel, prin intervenţia DMP sunt eliberate grupele tiolice ale enzimelor (citocromoxidaza, piruvatoxidaza din creier etc.), restabilindu-se activitatea enzimatică, consecutivă inhibării enzimelor, în special de către ionii metalelor grele. DMP se formează cu ionii metalici chelaţi mai stabili decât cei ai enzimelor blocate; aşadar, este vorba de o chelatare competitivă, în urma căreia sunt eliberate grupele tiolice esenţiale pentru activitatea enzimatică.

În cazul intoxicaţiilor acute cu mercur, se pot forma două tipuri de chelaţi:

- unul puţin solubil, dar foarte puţin disociabil (I);
- altul stabil, solubil, care se elimină renal (II).



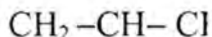
(I) (II)

DMP este contraindicat în:

- hidrargirism şi în intoxicaţiile cu compuşi organomercurici;
- intoxicaţiile cu cadmiu, seleniu, fier (se formează chelat toxic);
- intoxicaţiile cu taliu, telur, vanadiu (ineficient);
- afecţiunile hepatice şi renale.

DMP are potenţial nefrotoxic; posologia administrării este strictă, sub supraveghere medicală, pentru a se evita supradozările. Administrarea se face i/m profund, 3 mg/la 1 kg din masa corpului, la 6 ore, în primele 2 zile, ulterior de 2 ori pe zi, timp de o săptămână.

2. *Unitiolul*





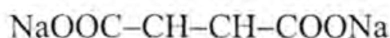
Unitiol
2,3-dimercapto-propan-1-sulfonat de sodiu

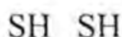
Acţionează similar DMP-ului, dar măreşte conţinutul glicogenului în muşchiul cardiac (spre deosebire de DMP care îl micşorează). Rezultate bune se obţin în intoxicaţiile cu As şi Hg.

3. *Dimercaptosuccinat de sodiu*

Are specificitate mai mare decât alţi agenţi chelatori pentru anumite toxice minerale (plumb, arsen, mercur, argint).

Se absoarbe bine oral. Chelații formați sunt solubili în apă și se elimină ușor pe cale renală. Este mai puțin toxic decât DMP-ul.

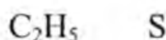




Dimercaptosuccinat de sodiu

4. *Ditiocarb* (*dietilditiocarbamatul de sodiu*)





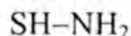
Structura sa corespunde unei părți din disulfiram. Se recomandă în intoxicațiile cu nichel. Se mai poate folosi în caz de alcoolism, când inhibă aldehidehidrogenaza (care conține zinc).

5. *Penicilamina* (*D-penicilamina*)

Izolată în 1953 din urina pacienților cu afecțiuni hepatice, care făceau tratament cu penicilină, penicilamina este un produs de degradare a penicilinei, din punct de vedere chimic β, β-dimetilcisteina.



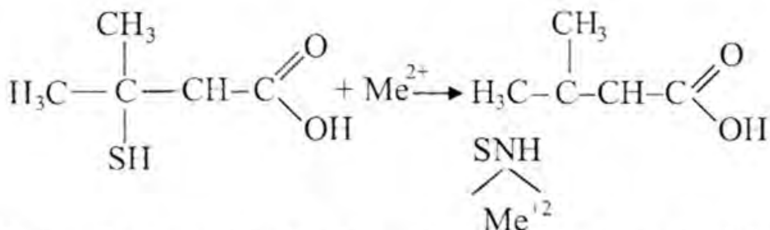




D-penicilamina

Descoperirea proprietăților chelatoare a dus la utilizarea acesteia la pacienții cu boala Wilson (degenerescența hepatolenticulară, afecțiune ereditară caracterizată prin acumularea cuprului în țesuturi și organe, în special în ficat și encefal, din cauza unui deficit în ceruloplasmină) și în intoxicațiile cu metale.

Este un chelator eficient pentru cupru, mercur, zinc, plumb, cobalt; chelații formați (prin perechile de electroni de la azot și sulf) sunt eliminați renal.



D-penicilamina este mai puțin toxică decât forma L; este solubilă în apă și stabilă în soluții. Un alt avantaj este reprezentat de posibilitatea administrării orale, penicilamina absorbindu-se bine oral. Absorbția este influențată însă de alimente, antiacide și săruri de fier (scad absorbția).

În cazul plumbului, eficiența D-penicilaminei, mai mică decât cea a EDTA – $CaNa_2$, depinde de modul de administrare (administrarea i/v este mai eficientă decât cea orală).

D-penicilamina poate reacționa cu aminoacizi cu sulf sau cu substanțele din grupele disulfurice. De exemplu, scindează cistina. Această reacție stă la baza dizolvării calculilor de cistină și explică utilitatea clinică a penicilaminei la bolnavii cu calculi cistinici și cistinurie (scade cantitatea de cistină din urină și împiedică formarea calculilor). În artrita reumatoidă, penicilamina ameliorează starea clinică a pacienților și probele de laborator. Mecanismul de acțiune al penicilaminei în artrita reumatoidă nu este elucidat. Acțiunea antiinflamatoare implică probabil stimularea imunității celulare. Dintre ipotezele formulate, trebuie menționate scăderea concentrației factorului reumatoid, explicată prin desfacerea punților disulfurice ale macroglobulinelor; intervenția la nivelul sistemului imun (interacțiunea cu receptorii membranari limfocitari); modificările metabolice (interferarea sintezei de ADN, a colagenului și a mucopolizaharidelor).

Rezultatele experimentelor sunt evidențiate în tratamentul cirozei biliare și al sclerodermiei.

Penicilamina reacționeză cu grupele aldehidice printr-o condensare aldolazică; astfel formând împreună cu piridoxalfosfatul un derivat de tiazolidină.

Din acest motiv, penicilalina se administrează împreună cu piridoxina (10-25 mg/zi), pentru a preveni efectele inhibitoare asupra enzimelor

piridoxal-dependente. Deficienţa în piridoxină este un efect toxic mai rar în cazul formei D a penicilaminei.

Majoritatea reacţiilor adverse sunt de natură imunologică. La începutul tratamentului pot apărea erupţii pruriginoase benigne. De asemenea, s-au semnalat accidente hematologice (trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză) şi afectarea rinichiului (nefropatie prin complexe imune), rareori se dezvoltă sindroame care evidenţiază tulburări imunologice grave: lupus eritematos sistemic, dermatomioză, *miastenia gravis*.

Penicilamina este contraindicată în caz de alergie la peniciline, insuficienţă renală, boli autoimune (lupus eritematos diseminat, *miastenia gravis*, dermatoze grave). De asemenea, este contraindicată administrarea concomitentă a altor medicamente deprimante hematopoietice (de exemplu: săruri de aur, imunosupresive, antimalarice).

Administrarea penicilaminei se face oral, pe stomacul gol, în doze diferenţiate în funcţie de scopul tratamentului. Ca agent chelator se administrează până la 1–2g/zi, fracţionat în 4 prize.

Antidoturile de tip complexoni

1. *EDTA-CaNa$_2$ (edetatul de calciu şi sodiu, etilendiaminotetracetatul disodic monocalcic)*

Funcţionează ca agent de chelatare pentru o serie de metale bi- şi trivalente, îndeosebi pentru plumb, formând un complex solubil în apă, care este eliminat renal.

Acidul edetic (acid etilendiaminotetracetic, acid versenic, complexon III) şi sarea lui disodică (versenat de sodiu) complexează numeroase metale, dar întrucât formează legături şi cu calciul din organism, provocând fenomene de tetania hipocalcică, a fost înlocuit cu EDTA-CaNa$_2$ (sare disodică, chelat calcic). Acesta funcţionează ca un schimbător de ioni, substituind uşor ionul de calciu cu un alt ion metalic. Astfel, EDTA-CaNa$_2$ va chelata numai metalele, care au o afinitate mai mare pentru etilendiaminotetracetatul disodic decât ionul de calciu, pe care îl pot înlocui. În intoxicaţia cu plumb, ionul de calciu se schimbă cu ionul de plumb, complexonatul de plumb fiind mai stabil (k_{st}=1x10^{18}) decât cel de calciu (k_{st}=5,01x10^{10}).

Acidul etilendiaminotetracetic se poate utiliza sub formă de EDTA-Mg, pentru a modifica proporţia relativă a ionilor de calciu şi potasiu, în aritmiile determinate de digitalice, când are loc complexarea calciului

printr-o reacţie de schimb dublu. În aritmiile induse de digitalice se utilizează şi EDTA-Na_2Ca.

EDTA-Na_2Ca este indicat în intoxicaţia acută şi cronică cu plumb, inclusiv în intoxicaţia cu plumb tetraetil; în cazul în care se manifestă encefalopatia acută saturnină, se recomandă administrarea asociată a DMP-ului. Este util, de asemenea, în intoxicaţiile cu zinc, cupru, mangan, crom, nichel şi cu unii radioizotopi (plutoniu, radiu, uraniu). Este ineficient în intoxicaţiile cu mercur, aur, arsen.

A fost testat sub formă de unguente pentru protecţia pielii contaminate cu metale grele sau radioactive. Administrarea se face parenteral, de regulă i/v. În intoxicaţiile acute cu plumb, determină eliminarea rapidă a plumbului din sânge şi din depozitele uşor accesibile.

Doza uzuală este de 20–30 mg/kg/corp/zi, în 3–6 prize, de regulă în perfuzie (uneori i/m profund), timp de 5 zile. Se evaluează eficienţa clinică a protoporfirinei eritrocitare şi prin dozarea plumbului sanguin şi urinar.

Se administrează cu precauţie la pacienţii cu disfuncţii renale, din cauza nefrotoxicităţii (proteinurie, hematurie, necroză tubulară acută). Acestea pot fi prevenite prin hidratarea adecvată, evitarea dozelor mari, efectuarea terapiei intermitente în timpul tratamentului. Monitorizarea funcţiei renale este esenţială. Se evită administrarea i/v rapidă (poate produce hipertensiune intracraniană). Administrarea prelungită poate conduce la deficit de zinc şi vit. B_6.

2. *Edetatul de cobalt (EDTACo_2, Kelocyanor)*

Este un antidot specific pentru intoxicaţia cianhidrică, ionul Co^{2+} leagă ionii de cianură, formând un complex stabil, $[Co(CN)_6]^{-4}$ (k_{st}=8,3x10^{20}), care este eliminat prin urină. Antidotul este comercializat sub formă de soluţie injectabilă (fiole cu 300 mg de edetat cobaltos), cu numele de *Kelocyanor*.

Iniţial, se administrează i/v, o fiolă (300 mg) în 1–2 minute, apoi – lent 50 ml soluţie de glucoză cu vitaminile B_1, B_2, C şi PP. De obicei, aproximativ după 15 minute se administrează EDTA-$CaNa_2$, pentru a complexa ionii de cobalt, care nu au legat cianura.

Edetatul de cobalt reprezintă o terapie specifică şi eficientă în intoxicaţia cianhidrică; acţionează mai rapid decât antidoturile cu acţiune indirectă şi decât hidroxicobalamina, dar are riscul de toxicitate, ceea ce îl determină ca antidot de *„**linia a doua**"* în intoxicaţia cianhidrică.

Poate produce hipertensiune arterială, ocazional, vărsături şi rar, reacţii anafilactice. De asemenea, după administrarea edetatului de cobalt i/v, s-a semnalat tahicardie ventriculară şi edem laringian (necesitând intubaţie).

3. *Complexonul IV (DCTA, diamino-ciclohexan-tetraacetatul de sodiu şi de calciu)*

Este indicat în intoxicaţiile de cadmiu. Este mai puţin toxic decât edetamina.

4. *BAETA (acidul oxidietilaminotetraacetic, acidul bis-2-aminoetiletertetraacetic)*

Se foloseşte sub formă de sare sodică, fiind eficient în intoxicaţia cu stronţiu radioactiv.

Antidoturilor farmacologice (simptomatice)

Aceste antidoturi asigură efectul terapeutic în baza antagonismului farmacologic, acţionând asupra aceloraşi sisteme funcţionale ale organismului ca şi toxicele. În toxicologia clinică, în cazul intoxicaţiei cu SOF, pe larg se folosec antagonismul farmacologic dintre atropină şi acetilcolină, dintre prozerină şi pahicarpină, dintre anexat şi benzodiazepină, naloxonă şi opiacee. Utilizarea acestora permite cuplarea mai multor simptome periculoase ale intoxicaţiei cu preparatele enumerate mai sus, dar rar asigură lichidarea tuturor simptomelor intoxicaţiei acute, deoarece antagonismul menţionat, de obicei este incomplet. Preparatele farmacologice antagoniste pentru a fi eficiente, trebuie administrate în doze suficient de mari, care să depăşească concentraţia toxicului din organism. Principiul antagonismului farmacologic se foloseşte pentru utilizarea terapiei farmacologice specifice în intoxicaţiile cu substanţe sinapsototrope, care sunt capabile direct sau indirect să influenţeze asupra sinapselor centrale sau periferice ale sistemelor mediatoare şi să schimbe activitatea lor. În continuare este dată clasificarea agoniştilor şi antagoniştilor corespunzători ai sistemelor mediatoare de bază.

Toxicele cu acţiune asupra sistemului colinoreactivator (după В. В. Афанасьев)

Colinomimeticele	Colinoblocantele
• M-colinomimeticele directe: muscarina, pilocarpina, aceclidina, carbacolina, arecolina	• M-colinoblocantele: grupa atropinei, preparatele selective: (glicopirolat, oxitacina, pirenzepina, himbazina, propantelina); preparatele antihistaminice
• N-colinomimeticele directe: nicotina (în doze mici), coniina, citizina, lobelina, carbacolina • Colinomimeticele directe (anticolinesterazice): galantamina, aminostigmina, prozerina, SOF	• Colinoblocantele centrale: amizilul, metamizilul, hlipinul • Preparatele antiparkinsoniene: benzotropina, biperidina, prociclidina, trihexifenidil
• Care potenţiază acţiunea acetilcolinei: iochimbina; α-2-adrenoblocantele; aminopiridina, veninul păiangenului „văduva neagră", guanidina, nicotina (prin activarea N-colinoreceptorilor presinaptici), atropina (prin blocarea M-colinoreceptorilor presinaptici)	• N-colinoblocantele: ganglioblocantele, nicotina (doze mari), anestezicele locale (doze mari), miorelaxantele • Blocarea eliminării acetilcolinei: α-2-agonişti; toxina botulinică; veninul şarpelui *Crotalidae,* hipermagneziemia

Toxicele care acţionează asupra sistemului adrenoreactivator

Toxicele adrenopozitive	Toxicele adrenonegative
• β-adrenomimeticele: adrenalina, izadrina, dobutamina, β-2-adrenoblocantele selective: (ritodrina, terbutalina, salbutamolul, carbutalina, salmeterolul, formoterolul)	• β-adrenoblocantele: propranololul (anaprilin), oxprenololul, alprenololul, nadolol, timololu, pindololul, sotalolul, prectololul; β-adrenoblocantele selective (metoprololul, atenololul, acetabutololul, tealinolol)
• α-adrenomimeticele: noradrenalina, metoxamina, mezatonul, alcaloizii de secară cornută, adrenalina	• α-adrenoblocantele: fentolamina, droperidolul, aminazina, propazina; α-adrenoblocantele selective (prezozina, indoramina, nicergolina, tolazolina)
• adrenomimeticele directe: amfetamina, cocaina, fenciclidina, tiramina	• Simpatoliticele: rezerpina, guanetidina, ornidul

• Inhibitorii MAO: parghilina, seleghilina, tranicipramina, metaboliții amfetaminici • Blocantele recaptării noradrenalinei: amitriptilina, doxepina, imipramina, maprotilina, amoxapina, amfetamina, cocaina, carbamazepina • Preparatele cu acțiune directă și indirectă (inclusiv intermediarii sintezei catecolaminelor): dopamina, efedrina; fenipropanolamina • Antagoniștii α-adrenoblocantelor: iohimbina	• Inhibitorii diferitor stadii de sinteză catecolaminelor: α-metildopa, carbamații, carbidopa, teturamul • α-adrenomimeticele: clofelina, guanfacina, guanabenzul, tetrahidralazina • α și β-adrenoblocante: labetolol, carvedilol, medroxolol

Toxicele care acționează asupra sistemului dopaminergic

Agoniștii sistemului dopaminic	Antagoniștii sistemului dopaminic
• Direcți: apomorfina, bromocriptina, L-dopa, lisuridul, pergolidul, metizergidul, metergolina, terguridul • Inhibitorii MAO: pargilina, tranicipramina, derivatele hidralazinei (izoniazida) • Blocarea recaptării dopaminei: cocaina, amfetamina, amantadina, rezerpina • Preparatele dopaminsensibilizante: amfetamina, metoclopramidul	• Dopaminoblocantele: totale (fenotiazina, tioxantinele), selective (sulpiridul, terguridul, spiroperidolul), antidepresanți (maprotilina, trazodonul) • Toxicele ce distrug receptorii dopaminici: metilfeniltetrahidropiridina (MFTP) • Blocantele recaptării intragranulare a dopaminei în membrana presinaptică: rezerpina • Preparatele implicate în sinteza dopaminei: alfametilparatirozinul

Toxicele care acționează asupra sistemului serotoninergic

Agoniştii sistemului serotoninergic	Antagoniştii sistemului serotoninergic
• Serotoninomimeticele directe:fenilalchilaminele, LDS-25 (cu acțiune preponderentă asupra 5-HT-2A-receptorilor), buspironul (agonistul relativ al 5-HT-1A-receptorilor), sumatriptanul(agonistul5-HT-1D-receptorilor), renzapridul, cizapridul (agoniştii 5-HT-4-receptorilor),2-metil-5-triptofan(agonistul 5-HT-3-receptorilor) • Intensifică sinteza serotoninei: triptofanul, triptanul • Intensifică eliberarea serotoninei: analgezicele (codeina, decstrometorfan), rezerpina • MAO: cloprghilina, selegilina, pargilina • Blocanele recaptării serotoninei: amfetamina, cocaina, dextrometorfanul fluxetina, imipramina, sertalina	• Blocantele directe ale receptorilor serotoninergici: ondansetronul (chitril), tropizetron (blocantul 5-HT3-receptorului), clozapinul (blocantul 5-HT-5,6-receptorului), chetanserinul, mianserinul, metisergidul, nefazodonul (blocantele 5-HT-2A şi 5-HT-2C-receptorilor), fenotalaminul, propranololul • Blocarea recaptării intragranulare a serotoninei: rezerpina

Toxicele care influențează asupra acidului γ- aminobutiric

Antagoniştii γ-aminobutirici	Blocantele *γ-aminobutirici*
• γ-aminomimeticele directe: muscimolul, progabidul, gabapentinul • Blocantele γ-aminotransaminazelor: vigabartina, acidul valproic • Blocantele recaptării acidului γ-aminobutiric: valproatul de sodiu, tiagabina • Sensibilizantele acidului γ-aminobutiric: barbituricele, benzodiazepinele, meprotanul, difeninul, carbamazepina, etanolul, anestezicele generale, propofolul, glucocorticoizii	• γ-aminoblocantele directe: biculina, penicilina, cefalosporinele, fluorchinolonele, imipemenul, acidul nalidix • Blocantele piridoxin-chinazei: izoniazida, hidrazinele, gazele de eşapament • Blocantele decarboxilazei, ale acidului alfacetoglutaric: hidrazinele, izoniazida

Toxicele care influenţează asupra sistemului glutamatergic

Preparatele glutamatergice	Inhibitorii sistemului glutamatergic
• Predecesorii sintezei glutamatului: acidul asparagic şi glutamic, acidul ibotenic • Intensifică eliberarea glutamatului: cocaina • Blocantele recaptării glutamatului: • Blocantele recaptării intragranulare a glutamatului în terminaţiunile presinaptice: bromocriptina	• Blocantele eliberării glutamatului în fanta sinaptică: lamotrigina • Blocantele directe ale receptorilor-NMDA: lizoţilpina, fenciclidina, MK-801 • Antagoniştii indirecţi ai receptorilor NMDA: ionii de magneziu, de zinc • Intensifică efectul agoniştilor: glicina, cicloserina (glicinimimetice), milasemidul (predecesorul glicinei)

Toxicele care influenţează sistemul adenoziniergic

Agoniştii adenozinei	Blocantele receptorilor adenozinici
• Blocantele recaptării adenozinei: dipiridamol, benzodiazepinele, papaverina, flumazenilul, carbamazepina (doze mici) • Adenozinomimeticele directe: riboxina	• A-1-blocantele: teofilina, teobrominul, cafeina, carbamazepina (doze mari)

Toxicele care influenţează sistemul histaminergic

Histaminomimeticele	Histaminoblocantele
• Histaminomimeticele şi preparatele care facilitează eliberarea histaminei: histamina, metilhistamina, d-tubocurarina, rezerpina, etanolul, fermenţii proteolitici (chimotripsina), dionina, morfina, acidul nicotinic	• H-1 blocantele: fenotiazinele (pipolfen), alchilaminele (trimeton), etanolaminele (dimedrol, suprastin, ebastin), etilendiaminele (pirilamina, histadil), piperidinele (hismanalul, claritina, livostina, seldanul, clemastina) Unele blocante ale H-1-receptorilor intensifică histaminopexia (suprastin), activează histaminaza (fencarol, piritol), încetinesc eliberarea histaminei (taveghil) • H-2-histaminoblocantele: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, zolentidina • H-3-histaminoblocantele: clobenpropidul, tiopiramidul

Antidoturile biochimice şi farmacologice nu schimbă starea fizico-chimică a toxicului şi nu interacţionează cu acesta.

Dar caracterul specific al eficienţei curative, patogenetic, le apropie de grupa de antidoturi chimice, ceea ce ne permite să le denumim *terapia antidot-specifică.*

Serurile antitoxice în calitate de antidoturi

Imunoterapia antitoxică a obţinut o răspândire mai largă în tratamentul intoxicaţiilor cu zootoxine în cazul muşcăturii de şarpe şi de insect, prin utilizarea serurilor antitoxice (antiviperin, anticaracurt şi altele).

În ultimii ani se foloseşte serul antidigoxinic monovalent în intoxicaţia cu digoxină. Un dezavantaj al imunoterapiei antitoxice este eficienţa ei mică la administrarea tardivă (peste 3–4 h după intoxicaţie) şi posibilitatea dezvoltării şocului anafilactic.

Tabelul 11

Preparatele farmacologice de bază utilizate ca tratament specific (antidoturi) în intoxicaţiile acute

Antidotul	Substanţa toxică
Alcoolul etilic (soluţie de 30%, *per os,* soluţie de 5%, intravenos)	Alcoolul metilic, etilenglicolul
Anexatul (300 mkg), 2 mg/zi, i/v	Benzodiazepinele
Nitritul de amil, după schemă	Acidul cianhidric (cianidele)
Atropina (sol. 0,1%) după schemă	Toxicele organofosforice (sarin, soman, VX gaze, carbofos, clorofos, metafos etc.)
Acetilcisteina (sol. 10%, 10 mg/kg, i/v)	Paracetamol, *Amanita phaloides*
Acisolul (sol 6%, 1 ml, i/m, repetat peste o oră)	Monoxidul de carbon
Piridoxina 500 mg (1–3 g/z, i/v)	Izoniazida, ftivazida, PASC
Disferalul (0,5–1 g/zi, i/v)	Fierul
Dipiroxima (sol. 15%), după schemă	SOF
Dietixima (sol. 10%), după schemă	SOF
Oxigenaţia hiperbarică	Monoxidul de carbon

Glucagonul (30 mkg/kg)	β-adrenoblocantele
Acidul lipoic (20–30 mg/kg/24 h)	Toxinele ciupercii *Amanita phaloides*
Albastrul de metilen (sol. 1%)	Methemoglobinizantele (aniline, nitriţi, nitraţi etc.)
Naloxonul (sol. 0,5%)	Preparatele opioide (morfina, promedolul, codeina)
Hidrocarbonatul de sodium (sol. 4%)	Acidoza tisulară
Tiosulfatul de sodium (sol. 30%)	Acidul cianhidric (cianurile)
Penicilamina	Metalele grele şi arseniul
Nitritul de sodium (sol.1% 10 ml, i/v)	Acidul cianhidric (cianurile)
Protaminul sulfat (sol. 1%)	Heparina
Serul antitoxic specific	Muşcătura de şarpe, înţepăturile de insecte
Cărbunele activat (10 g, *per os*)	Sorbentul nespecific al preparatelor medicamentoase, al toxinelor vegetale
Unitiolul (sol. 5%)	Metalele grele şi arseniul (mercur, plumb, cupru)
Fizostigmina, aminostigmina (sol. 0,1%)	Amitriptilina, atropina, dimedrolul
Vitamina K 50 mg/zi, i/v	Cumarinicele
EDTA 10 ml (500 mg) în 250 ml de glucoză	Digitalicele
Lactatul de sodiu 250 ml (112%), în perfuzie, repetat la 30–60 min.	Imipramina, chinidina, aimalină, nivacuinele, salicilaţii, aminele cardiotrope
Gluconatul de Ca 1–4 g, i/v	Fluorurile, oxalaţii
EDTA (acid etilindiaminotetraacetic) 1–2 g/zi, i/v lent	Plutoniul, cromul, zincul
Acidul folinic 3–6 mg/zi, max.15 mg	Aminotropină, ametrotropinele, Metrotrexatul

Clasificarea antidoturilor specifice după mecanismul de acţiune este prezentată în *tabelul 12*.

Tabelul 12

Agenţii toxici, antidoturile specifice şi mecanismele acţiunii acestora (modificat după Goldstein şi colab.)

Agentul toxic	Antidoturile specifice
Mecanismul 1: antidotul complexează toxicul, reţinându-l inert în circulaţie	
Arseniul şi derivaţii acestuia	Dimercaprolul (BAL, surfactin, mecaptid)
Mercurul şi derivaţii săi	Dimercaprolul, unitiolul
Plumbul, plutoniul, uraniul	Dimercaprolul, EDTA-ul (acidul etilendiamintetraacetic calciu disodic) ETPA-ul (acidetilentriaminpentaacetic), penicilinamina.
Derivaţii organo mercuriali:	Penicilamina
Fierul	Deferoxamina (desferal)
Cupru	Penicilamina, EDTA-ul
Taliu	Ditizona (eficacitatea clinică incertă)
Formaldehida	Amoniacul (soluţie enterală)
Heparina	Protamina
Toxina botulinică	Antitoxina botulinică
Toxina tetanică	Antitoxina tetanică
Cianurile, cianogenii	Tetracematul dicobaltic (Kelocyanor) Methemoglobinizantele (nitritul de amil, nitritul de sodiu, anticianul)
Agenţii anticolinesterazici	Pseudocolinesteraza exogenă Reactivatorii de colinesterază: dipiroxima, obidoxima (toxogonina), pralidoxima (PAM-2, contrathion), dietixima
Mecanismul 2: antidotul accelerează bioinactivarea metabolică a toxicului	
Cianurile, cianogenii	Tiosulfatul de Na
Mecanismul 3: antidotul blochează eliberarea metaboliţilor activi prin precursori mai puţin toxici	
Metanolul	Etanolul
Etilenglicolul	Etanolul

continuare

Selenocistationa	Cistina
Fluoroacetatu, iodoacetatul	Acetatul
Organocloruratele	Cistamina, cisteamina
Agentul toxic	Antidoturile specifice
Mecanismul 4: antidotul accelerează specific eliminarea toxicului	
Bromurile	Clorurile
Stronțiu, radiu	Calciul clorat
Mecanismul 5: antidotul competiționează cu toxicul pentru receptori specifici	
Oxidul de carbon	Oxigenul, acisolul
Curarea antidepolarizantelor	Neostigmina sulfat (miostin) Edrofoniul (tensilon)
Anticoagulantele cumarinice	Vitamina K
Morfina și congenerii	Nalorfina, naloxon, pentazocina
Taliul	Potasiul
Mecanismul 6: antidotul blochează receptorul răspunzător pentru unul dintre efectele principale ale toxicului	
Anticolinesterazicele	Atropina
Catecolaminele α-mimetice	α-blocantele: dibenilina, regitina Fenoxibenzamina
Catecolaminele β-mimetice	β-blocantele: propanololul, sotalolul, trasi-lolul
Mecanismul 7: antidotul reface funcția alterată, anihilând efectul toxicului	
Agenții methemoglobinizanți	Albastrul de metilen, acidul ascorbic, thio-nina
Insulina	Glucagonul
Glicozidele digitalice	Potasiul, lidocaina, procainamida
Methotrexatul	Acidul folinic, *citrovorum factor*
5-Fluorouracilul	Timidina
6-Mercaptopurina	Purinele
Fizostigmina, lactatul de Na	Imipramina

Tabelul 13

Utilizarea antidoturilor în cazul afectării cu unele substanțe otrăvitoare de luptă care au toxicitate înaltă și cu unele lichide tehnice utilizate în activitatea militară

Substanța otrăvitoare	Antidotul	Mecanismul de acțiune	Modul de utilizare
Hidrocarburile halogenizate (tetraclormetanul, tricloretilenul, dicloretanul, brommetilul etc.), nitriții, paraquatul etc.	Acetilcisteina	Conjugarea metaboliților activi, elevarea sintezei de glutation	În cazul intoxicațiilor acute grave în sol. glucoză (5%), i/v, până la 150 – 300 mg/kg din masa corpului în 24 ore, timp de 24–48 ore
	Levomicetina succinată	Inhibiția activității enzimelor microzomale	2 g, i/v sau i/m apoi, câte 1g la fiecare 6 ore, timp de 24 ore
Hidrazina și derivații ei	Vitamina B_6 (hidroclorura de piridoxină)	Restabilirea activității enzimelor piridoxalice	Câte 5–10 ml sol. (5%), i/v sau i/m 2–3 ori/24 ore în cazuri grave, 25 mg/kg din masa corpului (1/4 din doză, i/v sau i/m) o singură priză, în convulsii prelungite, doza se repetă peste 2–3 ore
Formatorii de methemoglobină (anilina, nitrobenzolul etc.)	Acidul ascorbic	Transformarea methemoglobinei în hemoglobină	Sol. (5%) 10–20 ml, i/v repetat (până la 60–80 ml/24 ore)
	Albastrul de metilen	Transformarea methemoglobinei în hemoglobină	Sol. 10 ml (1%), i/v în cazuri grave, se repetă peste 3–4 ore
	Hidroclorura de cistamină	Prevenția formării methemoglobinei și a hemolizei	Intern, câte 0,4, de 2–3 ori cu interval de 2–3 ore

Anhidrida arsenică	Mecaptidul (antarsina)	Oxidarea substanței toxice cu formarea tioarsenatelor ciclice	Soluție uleioasă (40%) 1 ml, i/m în cazul intoxicării severe câte 2 ml, 2–3 injecții după 4–6 ore în primele 24 ore, în următoarele 24–72 ore câte 2 injecții după fiecare 5–12 ore
Monoxidul de carbon	Oxigenul	Înlăturarea hipoxiei de aport, accelerarea vitezei de disociere a carboxihemoglobinei	Inițial, inhalații de O_2 de 80–100%, apoi inhalații de 40 – 60%; mai eficientă este oxigenația hiperbarică, respectând cursurile de izopresiune câte 1,0–1,5 ore la presiunea de 1,5 – 3 atm
	Acisolul	Antihipoxemiantul favorizează restabilirea hem-hem interacțiunii	Sol. (6%) 1 ml, i/m în cazul intoxicației severe, injectarea se repetă într-o singură priză peste 3–4 ore. Nu înlocuiește oxigenoterapia izobarică și hiperbarică
Levizita și alți compuși ai arseniului, compușii metalelor grele (ai hidrargiului, plumbului, vismutului)	Unitiolul	Chelatarea substanțelor toxice, creșterea ratei eliminării lor din organism	Sol. (5%) 5–10 ml, i/v sau i/m, de 4 ori în primele 24 ore, apoi scăzând câte 1 injecție în 24 ore, dacă se face hemodializa – 100–150 ml, i/v
	Tetazincalciu	Chelatarea substanțelor toxice, creșterea ratei eliminării lor din organism	Câte 10–20 ml sol. (10%), i/v în 250 ml sol. Glucoză (5%), 1–2 ori/24 ore, cu întrerupere nu mai puțin de 3 ore, timp de 72–86 ore Contraindicat în cazul intoxicării cu mercur, zinc, fier
Alcoolurile (metilic, fluoretilic, furfurilic, etilenglicol etc.)	Alcoolul etilic	Scade toxicitatea substanțelor în urma concurenței pentru enzimele al-coolmetabolizante	Sol. (30%) 1,5–2 ml/kg din masa corpului, *per os* sau 5–10% în glucoză, i/v, divizând doza în porțiuni egale timp de 24 de ore

Substanţele organofosforice de luptă, insecticidele organofosforice şi carbamice şi alte anticolinesterazice)	Atropina sulfurică şi alte colinolitice*	M-colinoliticul	În forma uşoară de afectare – sol. (0,1%) 2 ml, i/m repetat, peste 30 min; în cazurile de gravitate medie – 4 ml, i/m repetat, câte 2 ml peste 10–15 min; în cazurile grave – 6 ml, i/v, apoi repetat câte 2 ml, i/v, peste fiecare 10 min., până la dispariţia se-mioticei intoxicaţiei. Algoritmul terapiei cu atropină se începe când se acordă primul ajutor medical
	Afina	Colinoliticul cu acţiune centrală	I/m, 1 ml (în focarul de afectare injectare de sine stătătoare), în cazul convulsiilor prelungite, doza poate fi repetată de 2 ori în 24 ore la alte etape medicale
	Dipiroxima şi alţi reac tivatori ai colinesterazei	Reactivarea colinesterazei, legarea toxicului liber circulant, restabilirea funcţiilor colinoreceptorilor, o uşoară miorelaxare	Sol. (15%) 1 ml, i/m, în stare uşoară, doza se repetă la fiecare 20 min în decurs de 1,5 ore; în cazul unei stări cu gravitate medie – câte 2 ml, i/m, doza se repetă după fiecare 20 min timp de 1,5; în stările grave, doza 3 ml se repetă la interval de 20 min timp de 1,5 ore. Administrarea antidotului se începe la etapa acordării primului ajutor medical

Cianurile (acidul cianhidric, sărurile şi derivaţii lui)	Anticianul	Formarea methemoglobinei, legarea surplusului de protoni	Sol. (20%) 1 ml, i/m sau i/v, 0,75 în 10–20 ml sol. Glucoză (40%), în cazurile grave – câte 1 ml, i/m peste 30 min şi peste o oră după prima injecţie Aplicarea acestui antidot se începe de la etapa acordării ajutorului premedical
	Nitritul de amil		După strivirea fiolei pe o compresă, conţinutul se administrează inhalatoriu câte 2–4 ml (până la 6 fiole), cu interval de 20 min. Aplicarea acestui antidot se începe în focar (acordarea primului ajutor)
	Nitritul de sodium		Sol. (1%) 20–40 ml lent, i/v Administrarea se începe la etapa acordării primului ajutor medical
	Albastrul de metilen sau cromosmon		Sol. (1%), i/v câte 1–2 ml/kg din ma-sa corpului Administrarea se începe la etapa acordării primului ajutor medical
	Tiosulfatul de sodiu	Stimularea producerii rodanazei şi accelerarea oxidării cianurilor până la sulfocianuri mai puţin toxice	Sol. (30%), 50 ml i/v lent (preventiv încălzită) Administrarea se începe la etapa acordării primului ajutor medical
	Glucoza	Neutralizarea cianurilor prin formarea cianhidrinelor netoxice	Sol. (40%) 20–40 ml, i/v Administrarea se începe la etapa acordării primului ajutor medical

Notă: *Colinoliticele centrale (amizil şi altele) se administrează în doze farmacopeice.

Lista antidoturilor, utilizate în diferite intoxicaţii acute exogene, se completează permanent în urma elaborărilor noi şi a lărgirii ariei utilizării preparatelor farmacologice cunoscute.

Avantajul important al antidoturilor este modul simplu de utilizare şi posibilitatea aplicării lor în practică. Însă până în prezent sunt elaborate antidioturi specifice doar pentru 2% din numărul substanţelor otrăvitoare. Posibilitatea efectuării tratamentului cu antidoturi în focarele de afectare cu substanţe otrăvitoare de luptă este limitată.

Elaborarea antidoturilor cu spectrul larg de acţiune prezintă un mare interes pentru toxicologie, deoarece cu ajutorul acestora s-ar rezolva multiple probleme, cum ar fi: producerea, acumularea şi reînnoirea rezervelor de substanţe medicamentoase, repartizarea lor pe etapele de evacuare medicală, unificarea măsurilor de acordare a ajutorului medical etc. Scopul principal în elaborarea antidoturilor de acest gen este identificarea preparatelor capabile să acţioneze la sistemele lor naturale ale metabolismului xenobioticelor asupra căilor naturale de dezintoxicare a organismului.

Etapa iniţială de biotransformare a multor xenobiotice în organism se realizează prin implicarea enzimelor oxigenaze citocrom P450 dependente, metaboliţii formaţi fiind mai puţin toxici sau mai toxici decât toxicul cauzal.

Astfel, utilizarea inductorilor şi a inhibitorilor acestui sistem de enzime poate influenţa semnificativ asupra evoluţiei intoxicaţiei. Se cunosc o mulţime de legături cu proprietăţi de inducţie enzimatică, însă în practica clinică, se utilizează, de obicei, fenobarbitalul, benzonalul şi zixorina. A fost demonstrată capacitatea inductorilor enzimatici de tip fenobarbital de a micşora considerabil manifestările intoxicaţiei cu unele substanţe organofosforice (sistoxom, malationom, etionom, clorofos), unele hidrocarburi halogenizate, tiocianat, dinitrofenol etc. Eficienţa acesteia depinde nu numai de stimularea activităţii enzimelor oxidante citocrom P450 dependente, dar şi de activarea fermenţilor capabili să stimuleze conjugarea toxicelor cu acidul glucuronic şi glutationul.

Inhibarea activităţii enzimelor citocrom P450 dependente poate fi indicată, în cazul în care acest sistem participă la metabolizarea xenobioticelor, transformându-le în precursori cu acţiune mai toxică. La aceste toxice se referă unele substanţe organofosforice (oxametil, dimefox etc.), multe hidrocarburi halogenizate, nitriţi, nitrozaminele, benhidrazinele şi altele. În intoxicaţiile cu aceste substanţe, utilizarea inhibitorilor enzimatici demonstrează un efect pozitiv. Experimental şi clinic, s-a demonstrat efectul

pozitiv al cloramfenicolului (succinat de levomicitină) în evoluţia intoxicaţiilor acute cu hidrocarburi halogenizate, în baza inhibării toxicităţii lor în organism. Acţiunea protectoare a levomicitinei, care este un inhibitor al metabolismului microzomal, a fost demonstrată în intoxicaţiile cu tetraclorura de carbon, ceea ce a permis să considerăm acest preparat drept un antidot cu un spectru larg de acţiune util în intoxicaţiile cu toxice, care se toxifică în microzomi.

Pentru stimularea proceselor de conjugare a legăturilor heterogene se utilizează glutationul activat sau (mai des) predecesorii lui (cisteina N-acetilcisteina, glicina, acidul glutamic), care stimulează sinteza de glutation în organism. S-a demonstrat eficacitatea terapeutică şi profilactică înaltă a acestor preparate în intoxicaţiile cu bromura de metil şi bromura de etil, epiclorhidrina, tetraclormetanul, formaldehida, acrilonitrilul, brombenzenul, anilina, paracetamolul, paraquatul şi alte substanţe toxice.

În clinică este utilizată acetilcisteina, care împreună cu stimularea formării glutationului endogen este capabilă nemijlocit să reacţioneze cu legăturile tiolice, dar şi cu metaboliţii activi ai altor legături, are proprietăţi mucolitice, antioxidante şi antihipoxemiante. Ultimele proprietăţi ale acestui preparat determină probabil eficienţa lui în intoxicaţia cu monoxid de carbon şi oxizii azotului.

În terapia şi profilaxia intoxicaţiilor acute, preparatele antioxidante sunt eficiente. Aceste preparate reduc substanţial conţinutul radicalilor liberi, formele active ale oxigenului, care stimulează lipoperoxidarea oxidativă şi afectarea membranelor celulare. Proprietăţi antioxidante, de asemenea, au şi inhibitorii enzimatici, care împiedică formarea prooxidanţilor în procesul transformării xenobioticelor în microzomi. Asupra diferitor componente ale sistemului antioxidant influenţează şi multe componente endo- şi exogene: legăturile tiolice, chinoinele, acidul ascorbic, α-tocoferolul, flavonoidele, derivaţii seleniului şi ai acidului galic. În cazul intoxicaţiilor cu substanţe organofosforice, hidrocarburile halogenizate, benzenul, produşii lui şi oxizii de azot, antioxidanţii au acţiune de protejarea.

În practica clinică, în calitate de antioxidanţi se folosesc agenţii tiolici, emoxipina, mexidolul, vitamine, îndeosebi tocoferolul şi acidul ascorbic; în stadiul de introducere în practică există asemenea preparate ca ascotiolul şi glumoximul. Efectivitatea şi semnificaţia terapiei cu antidoturi în diverse intoxicaţii acute nu este aceeaşi. Levomicetina şi antioxidanţii au o acţiune de protejare moderată în intoxicaţiile cu hidrocarburi halogenizate, etanol, în intoxicaţii cu alcooli, iar acetilcisteina – în intoxicaţiile

cu 1, 2-dicloretan, nitriţi. Pentru tratamentul eficient al formelor grave de intoxicaţie cu aceste substanţe sunt necesare terapia cu antidoturi şi terapia intensivă eferentă. Aceeaşi procedură se va efectua şi în intoxicaţiile severe cauzate de compuşii anorganici ai amoniacului, compuşii metalelor grele, formatorii de methemoglobină şi toxicii hemolitici. În acelaşi timp, tactica tratamentului intoxicaţiilor severe cu hidrogen cianuric, levizită, cu substanţe anticolinesterazice, monoxid de carbon se bazează pe utilizarea antidoturilor.

Eficienţa dezintoxicării farmacologice depinde de stadiul la care a fost începută aceasta. Administrarea timpurie a antidotului este deosebit de necesară în intoxicaţiile cu substanţele cu acţiune rapidă, care au faza toxigenă scurtă, de asemenea cu toxicii care provoacă afectări organice grave ale sistemului nervos central şi ale organelor interne: hidrocarburile halogenizate, substanţele organofosforice, compuşii tiolici, monoxidul de carbon, cianurile.

Utilizarea antidoturilor în intoxicaţiile cu aceste tipuri de substanţe (substanţele colinolitice, formatorii methemoglobinei, unitiolul, acetilcisteina, oxigenul) trebuie să fie asigurată pe parcursul tuturor etapelor de evacuare, inclusiv în timpul acordării primului ajutor medical, nemijlocit în focarul de afectare chimică.

Metodele de dezintoxicare fizico-chimică artificială

Hemodiluţia curativă

Diluarea sângelui (hemodiluţia) se utilizează în medicina practică demult, pentru scăderea concentraţiei substanţelor toxice. Cu acest scop se utilizează hiperhidratarea (excesul de apă), prin introducerea parenterală a soluţiilor hidroelectrolitice şi a substituenţilor plasmatici.

Acestea sunt importante în special în cazul intoxicaţiilor acute, deoarece în cazul hipovolemiei, odată cu hemodiluţia, acestea permit restabilirea volumului de sânge circulant, ceea ce are un efect benefic pentru stimularea diurezei.

Dintre substituenţii plasmatici, o acţiune detoxificantă mai accentuată o au soluţiile de plasmă uscată sau albumina, de asemenea polimerii de glucoză (dextran), care pot avea un grad diferit de polimerizare şi masă moleculară diferită. Soluţiile dextranului cu masa moleculară de 60 kDa (poliglucina) se utilizează pentru corecţia hemodinamicii, iar cele cu masa

moleculară mai mică – 30–40 kDa (reopoliglucina) – drept mijloc de detoxificare. Aceste substanţe favorizează îmbunătăţirea circulaţiei sanguine în capilare, micşorează agregarea elementelor sanguine, contribuie la redistribuirea lichidului din ţesuturi în patul sanguin şi, ulterior, eleminându-se prin rinichi, duc la creşterea diurezei. În afară de reopoliglucină, din această grupă de preparate fac parte: hemodezul – soluţie hidroelectrolitică, care conţine 6% de polvinilpirolidon cu masa moleculară mică (12000kDa) şi electroliţii de Na, K, Ca, Mg şi Cl; polidezul – soluţie alcoolizată cu 3% de polivinil (masa moleculară aproximativ 10 kDa) în soluţie izotonică de clorură de sodiu (0,9%); gelatină – soluţie coloidală de 8% de gelatină alimentară în soluţia izotonică de NaCl, cu masa moleculară de 20 kDa, care conţine un şir de aminoacizi (glicină, metionină, cisteină etc.). Trebuie de menţionat faptul că prezenţa unor aminoacizi în componenţa preparatului împiedică administrarea lui în nefropatia toxică.

Volumul soluţiilor utilizate pentru hemodiluţia curativă depinde de gravitatea intoxicaţiei şi de scopul administrării lor. Pentru dezintoxicare se fac perfuzii de lichide în picurări, în volum de 400–1000 ml timp de 24 de ore, în cazul şocului exotoxic se introduc i/v până la 2000 ml de lichide. Utilizarea îndelungată a preparatelor dextranului (mai mult de 3 zile, fără întrerupere) este periculoasă, deoarece poate cauza dezvoltarea nefrozei osmotice.

Eficienţa terapiei perfuzionale, ca metodă de detoxificare artificială, este greu de apreciat, deoarece ea rar se întrebuinţează aparte de alte metode. De obicei, hemodiluţia curativă serveşte ca bază pentru utilizarea ulterioară a diurezei forţate, a dializei sau a metodelor de sorbţie; un criteriu nemijlocit în acţiunea ei terapeutică este îmbunătăţirea indicilor hemodinamici (hematocritul, TA, MVC; TVC, starea acido-bazică etc.).

Hemafereza (exsanguinotransfuzia)

Hemafereza (exsanguinotransfuzia) se utilizează în intoxicaţiile acute din anii '40, la iniţiativa profesorului O. S. Glozman. Hemafereza este cunoscută ca una dintre primele metode active de detoxificare artificială, utilizate în practica clinică. Esenţa de bază a procedurii constă în efectuarea în acelaşi timp a sângerării unui volum de sânge patologic al bolnavului şi substituirea lui cu acelaşi volum de sânge sănătos, izogrup şi rezus compatibil de la donator. Efectele curative ale exsanguinotransfuziei sunt: de dezintoxicare; de epurare; de substituire şi general biologic.

Factorul de dezintoxicare este bazat pe posibilitatea eliminării odată cu sângele patologic al afectatului a diferitor substanțe toxice. S-a demonstrat că pentru a înlocui complet sângele recipientului cu sângele donatorului este nevoie de 10–15 l de sânge, o astfel de cantitate depășește de 2–3 ori volumul circulant de sânge, deoarece o parte din sângele transfuzat este înlăturat din organism, prin intermediul emisiilor de sânge efectuate concomitent. Totodată, luând în considerație dificultatea obținerii cantității necesare de sânge pentru operație și riscul apariției conflictului imunologic, în practica clinică, pentru hemafereză se întrebuințează un volum de sânge mult mai mic (1500–3000 ml). S-a demonstrat faptul că dacă toxicul este distribuit în sectorul extracelular al organismului (14 l de lichid), exsanguinotransfuzia cu un astfel de volum poate să înlăture până la 10–15% de toxic, dar dacă toxicul este distribuit în sectorul lichidian extra- și intracelular (volumul de distribuire este de 42 l) – până la 5–7% de toxic. Acest fapt influențează decisiv eficiența hemaferezei, ca metodă de dezintoxicare a organismului.

Acțiunea de epurare a hemaferezei constă în înlăturarea din organism a compușilor cu masa moleculară mare, cum ar fi, hemoglobina liberă, mioglobina etc., ceea ce face diferită această metodă de detoxifiere de cele de dializă, în care epurarea organismului de acești compuși este imposibilă.

Acțiunea de substituire a hemaferezei constă în substituirea sângelui modificat morfologic și funcțional al pacientului (metHb și altele) cu sânge sănătos, în urma căreia rezultă apropierea sângelui recipientului după componență cu cel al donatorului.

Acțiunea biologică generală a hemaferezei reprezintă o reacție generală a organismului la transfuzia unui volum mare de sânge omologic al donorului, deoarece în esență, hemafereza reprezintă transplantarea sângelui ca un „țesut" individual al organismului de la câțiva donatori recipientului. Această reacție, care a fost numită *sindrom al sângelui omolog*, are multe trăsături comune cu reacția de eliminare (agregarea eritrocitelor, distrugerea și resorbția lor după aceasta în sistemul reticuloendotelial) și în cazul în care nu este pronunțată, are efect pozitiv de stimulare.

Pentru hemafereză se întrebuințează sângele donatorului cu aceeași grupă, rhesus compatibil, cu diferite termene de păstrare în limitele instrucțiunilor de utilizare stabilite. În clinică, această metodă se aplică la bolnavii grav intoxicați cu diferite substanțe toxice, în cazul în care nu se

pot efectua alte metode mai eficiente (hemosorbția, hemodializa etc.). Operația se efectuează unimomentan, neîntrerupt, prin accesul veno-venos sau veno-arterial, cateterizând inițial venele sau arteriile prin care au loc emisiunile și transfuziile de sânge. Pentru a scădea hematocritul până la 30–35% înaite de operație se obține hemodiluția, folosind ser glucozat (5%) 300 ml și substituenți plasmatici (poliglucină sau hemodez 400 ml).

Pentru a provoca sângerarea, se face venesecția unei vene mari superficiale a femurului, în care la 25–30 cm centripetal se introduce un cateter vascular. Sângele donatorului se transfuzează printr-un cateter în una dintre venele cubitale. Este necesar să se urmărească strict volumul de sânge transfuzat și cel eliminat din circuit. Viteza de substituire, de obicei, nu depășește 40–50 ml/min. Pentru a preveni formarea trombilor se introduce 5000 UE de heparină. În cazul întrebuințării sângelui citrat, se administrează soluția de calciu gluconat (10%) câte 10 ml, i/v, pentru fiecare litru de sânge transfuzat.

Eficacitatea exsanguinotransfuziei se apreciază conform datelor clinice și rezultatelor cercetărilor chimico-toxicologice, efectuate în dinamică. Clearance-ul substanțelor toxice este echivalent cu viteza substituirii sângelui, dar durata operației și cantitatea totală de toxic înlăturat corespund cu volumul real al sângelui substituit.

În cadrul experimentelor și în practica clinică, de multe ori s-au întrebuințat două metode originale ale operației. Prima metodă se numește *încrucișarea circulației sanguine*, în această metodă, artera și vena donatorului, cu ajutorul unui cateter, se unesc cu o venă și o arteră a recipientului pentru 1,5–3 ore, aceste ședințe repetându-se la intervalul de 8–12 ore (volumul transfuzat atinge 25–40 l de sânge). Astfel, se creează două sisteme de circulație sanguină și în organismul donatorului nimeresc substanțele toxice, care cauzează intoxicația recipientului. Toate căile naturale de detoxificare a donatorului sunt conectate la recipient, ceea ce duce la micșorarea considerabilă a nivelului de intoxicare a pacientului. În același timp, la donator, de asemenea apare o intoxicație acută, ceea ce este un factor greu de admis din punct de vedere etico-moral în utilizarea practică.

A doua metodă – substituirea *totală a sângelui* – este legată de posibilitatea utilizării unui aparat de circulație sanguină extracorporală, pentru sustragerea unimomentană a volumului total de sânge al pacientului, aflat într-o stare de hipotermie profundă și substituirea ulterioară cu sângele do-

natorilor şi cu soluţii hidroelectrolitice. Această operaţie se poate efectua doar în secţiile specializate de profil cardiochirurgical.

Indicaţiile principale ale operaţiei de exsanguinotransfuzie includ: intoxicaţiile cu substanţe, care au acţiune toxică asupra sângelui, cauzând grave methemoglobinemii (mai mult de 50–60% din hemoglobina totală), hemoliză masivă în evoluţie (concentraţia hemoglobinei libere mai mult de 10 g/l) şi micşorarea activităţii colinesterazei până la 10–15%. Avantajul evident al acestei metode este utilizarea simplă, care nu cere aparataj special şi oferă posibilitatea aplicării ei în condiţiile oricărui staţionar.

Contraindicaţiile metodei includ complicaţii hemodinamice severe (colaps, edem pulmonar), de asemenea vicii cardiace complicate, tromboflebita venelor profunde ale membrelor inferioare.

Complicaţiile exsanguinotransfuziei: hipotonie temporară, reacţii posttransfuzionale şi o anemie uşoară în perioada postoperatorie. În timpul efectuării hemaferezei, acestea, în mare parte, se apreciază după starea clinică a pacientului în momentul operaţiei. Majoritatea pacienţilor fără dereglări hemodinamice severe în anamneză suportă operaţia satisfăcător. Dacă procedura s-a efectuat corect, tensiunea arterială rămâne constantă sau se modifică foarte puţin. Încălcările tehnicii în timpul operaţiei (disproporţionalitatea volumui de sânge introdus şi exanguat) duc la apariţia dereglărilor temporare ale tensiunii arteriale în limitele 15–20 mm Hg şi se corectează uşor la restabilirea echilibrului dereglator. Perturbările hemodinamice severe (colaps, edem pulmonar) apar în timpul operaţiei doar pe fundalul şocului exotoxic.

Reacţiile posttransfuzionale (urticaria, creşterea temperaturii) cel mai des apar la transfuzia sângelui cu termenul de păstrare vechi (mai mare de 10 zile), folosirea căruia în această metodă este contraindicată.

Una dintre cauzele probabile ale apariţiei anemiei după exsanguinotransfuzie este sindromul „sângelui omolog", care are un caracter imun (reacţie de rejecţie) şi este legat de transfuziile masive de la diferiţi donatori.

La moment, ţinând cont de dificultăţile întâlnite la obţinerea sângelui de la donator şi riscul mare de infectare cu HIV şi hepatită virală, hemafereza practic nu se mai utilizează, în afară de cazurile excepţionale, când nu se pot utiliza alte metode de detoxificare activă.

Plasmafereza

Această metodă se utilizează cu scopul înlăturării substanţelor toxice din plasmă. Diferite metode de plasmafereză includ obţinerea plasmei pacientului şi substituirea ei cu substituenţii plasmei (plasmă uscată, albumină, poliglucină) sau reîntoarcerea plasmei detoxificate în organismul bolnavului în prealabil prin metode de detoxificare artificială (dializă, filtrare, sorbţie). Ultimele metode au o importanţă mai mare, deoarece oferă posibilitatea să se evite pierderea masivă a proteinelor, a fermenţilor, a vitaminelor şi a altor substanţe biologic active ale plasmei bolnavului, care sunt inevitabile în cazul plasmaferezei. În *prima etapă a plasmaferezei* are loc separarea plasmei prin centrifugare, la *a doua etapă* – reîntoarcerea elementelor figurate ale sângelui în organismul bolnavului, *la a treia etapă* – transfuzia substituenţilor plasmei sau a plasmei purificate pacientului. A doua şi a treia etapă pot fi integrate în una singură, în cazul utilizării diferitor aparate speciale pentru plasmafereză (de exemplu: „Celltrifuge" firma „Amicon", USA), în acest caz, plasma pacientului este perfuzată printr-un aparat de dializă „rinichi artificiali" sau prin hemosorbţie.

Eficacitatea metodei de plasmafereză este în funcţie de volumul de plasmă detoxificat, care trebuie să constituie nu mai puţin de 700–1500 ml la o procedură. O importanţă aparte o are viteza foarte mare a detoxificării, care în mare parte apreciază clearance-ul substanţelor toxice.

Conform acestor date, s-a constatat că plasmafereza efectuată cu utilaje manuale prin centrifugare şi perfuzia substituienţilor plasmatici, nu poate concura cu eficacitatea metodelor moderne de plasmosorbţie sau plasmodializă. În acest caz, plasmafereza cedează hemaferezei, deoarece multe dintre substanţele toxice (neuroleptice etc.) se pot adsorbi la suprafaţa eritrocitelor şi se reântorc în organism după separarea sângelui.

Pentru separarea sângelui în elemente figurale şi plasmă se utilizează următoare aparate:

a) pentru fracţionarea prin centrifugare – AS-104, AS-204 (Fresenius), Autoferezis (Baxter) şi altele;

b) pentru fracţionarea prin membranele semipermiabile – plasmofiltrele Plasmaflux P1 şi P2 (Fresenius) şi altele;

c) pentru controlul asigurării circulaţiei sângelui prin sistemul extracorporeal – ADM-08 (Fresenius), Prisma (Hospal); BSM 22-VPM (Hospal), Multimat B-ic (Belco);

d) pentru fracţionarea discretă a sângelui – centrifuga de tip CLP-3,5 (Rusia).

Sângele pacientului (300–500 ml) se colectează în sacoşe speciale din polietilenă, unde se adaugă heparină, glugicirom etc. Apoi, sângele se separă prin centrifugă (viteza de rotire a rotorului trebuie să fie 1800–2500 rotiri pe minut), sângele se fracţionează în două componente – elemente figurate şi plasmă. Metaboliţii toxici sunt prezenţi mai mult în plasmă şi numai o parte mică pe suprafaţa eritrocitelor. Eritrocitele pot să se debaraseze de toxice, fiind spălate prin metoda de diluare în soluţie fiziologică sau fiind perfuzate pe sorbet.

Mecanismul acţiunii plasmaferezei

Eliminarea din circuit a unei porţiuni de plasmă, care conţine un spectru larg de metaboliţi toxici, are un efect favorabil pentru funcţionarea tuturor organelor şi sistemelor importante ale organismului, care este un factor puternic de tratament al insuficienţei renale acute şi al insuficienţei poliorganice. Prin plasmafereza se obţine eliminarea substanţelor concentrate în plasmă, proprietăţile fizico-chimice ale cărora, cu exepţia unor cazuri, nu le permite să penetreze în sectorul intracelular. Aceasta se referă la metaboliţii cu masă moleculară mare de tip mioglobină şi la majoritatea moleculelor cu masa moleculară medie, îndeosebi la polipeptide. Metaboliţii toxici cu masa moleculară mică se distribuie uniform, şi în sectorul extracelular, şi în cel intracelular, de aceea, eliminarea lor prin plasmafereză este nesemnificativă. Detoxifierea organismului şi introducerea intravenoasă a soluţiilor proteinice curative stabilizează homeostazia, normalizează funcţia de transport şi starea agregantă a sângelui, îmbunătăţeşte microcirculaţia intraorganică şi metabolismul intracelular. Eliminarea din organism împreună cu plasma a substanţelor fibrinolitice active şi introducerea intravenoasă a plasmei proaspăt uscată, liofilizată şi congelată după decongelare este o metodă eficientă de contracarare a hemoragiilor fibrinolitice.

Indicaţiile plasmaferezei:

1) intoxicaţia cu substanţe toxice cu masa moleculară mare (mioglobina) sau a toxicelor legate cu proteinele plasmatice (bilirubina);

2) hemoragiile fibrinolitice apărute în urma intoxicaţiei acute, în aceste cazuri, plasma eliminată trebuie substituită cu plasma proaspăt congelată, liofilizată şi uscată a donatorului după decongelare;

3) endotoxicozele apărute în urma insufienţei hepato-renale de etiolo-

gie toxică, dacă lipseşte posibilitatea efectuării altor metode de detoxifiere artificială mai eficiente.

Complicaţiile posibile

Insuficienţa cardiovasculară acută poate fi cauzată de:

a) exfuzia rapidă a sângelui, în cazul utilizării sistemelor extracorporale „compuse" (plasmofiltru, dializor sau sorbent şi magistralele sistemelor), care sunt împlute cu sângele şi plasmă a pacientului;

b) hipocalcemia provocată de supradozare la introducerea i/v a citratului de sodiu în calitate de anticoagulant;

c) reacţiile alergice la preparatele proteice şi probabilitatea dezvoltării şocului anafilactic.

Avantajele plasmaferezei includ accesibilitatea vastă, riscul scăzut al apariţiei conflictelor imunologice şi al infectării (ca în cazul hemaferezei) şi lipsa acţiunii negative asupra indicilor hemodinamici ai bolnavului.

De regulă, tratamentul include 1–4 proceduri. Şedinţele se fac în fiecare zi sau la intervalul de 1–2 zile. Introducerea i/v a substituenţilor plasmatici se începe înaintea procedurii şi continuă pe tot parcursul acesteia. După terminarea procedurii, volumul total al substituenţilor introduşi trebuie să fie mai mare decât volumul plasmei eliminate, iar după cantitatea proteinelor introduse trebuie să le depăşească cu 10 g, ceea ce corespunde cu 200 ml de plasmă.

Limfafereza

Una dintre noile metode de detoxificare artificială a organismului introduse în practica clinică este limfafereza, prin care din organism se elimină o cantitate considerabilă de limfă, care este substituită. Prin efectuarea metodelor experimentale s-a dovedit că concentraţia substanţelor toxice în limfă şi în plasma sanguină este aproximativ aceeaşi. În procedura de limfafereză, limfa se elimină prin drenajul ductului limfatic intratoracic (limfodrenarea). În unele cazuri, porţiunile de limfă eliminată ating 3–5 l în 24 de ore, ele trebuie substituite cu acelaşi volum de substituenţi plasmatici. Trebuie de menţionat faptul că utilizarea acestei metode în intoxicaţiile acute cu barbiturice nu are niciun avantaj, în comparaţie cu alte metode de detoxificare activă a organismului (diureza forţată, hemodializa etc.), deoarece volumul mediu al limfei obţinută timp de 24 de ore (1000 – 2700 ml) înlătură până la 5–7% din substanţele toxice diluate în volumul total al lichidelor din organism (42 l), ceea ce corespunde vitezei naturale de

detoxificare. De obicei, din cauza dezechilibrului indicilor hemodinamici (scăderea presiunii venoase centrale și apariția insuficienței cardiovasculare) nu poate fi obținut un flux mai intens al limfei. Substituția unui volum de limfă mai mare de 1 litru se manifestă negativ asupra conținutului biochimic al sângelui, deoarece are loc pierderea substanțelor biologice importante, care sunt diluate în limfă (aproximativ în aceeași măsură ca și în cazul plasmaferezei). Pentru a preveni pierderea proteinelor, a lipidelor, a limfocitelor, a electroliților etc., se poate reintroduce limfa purificată de substanțele toxice prin dializă (limfodializă) sau limfosorbție.

Astfel, eficacitatea clinică a limfaferezei este limitată de un volum nu prea mare de limfă, eliminată din organism. În cazurile în care este necesară efectuarea detoxifierii urgente în perioada toxicogenă a intoxicațiilor, această metodă nu are o importanță clinică individuală, dar poate fi utilizată în asociere cu alte metode în faza somatogenă, în special în caz de necesitate a tratamentului endotoxicozelor apărute în urma intoxicațiilor acute și a insuficienței hepato-renale, îndeosebi când este posibilă efectuarea limfodializei sau limfosorbției.

În aceste cazuri, pentru a intensifica producerea limfei și a mări refluxul ei, dacă viteza exfuziei de limfă este micșorată (0,3 ml/min), se recomandă perfuzia intravenoasă de 500 ml de ser izotonic de NaCl, 400 ml de ser glucozat (5%), 450 ml poliglucină, 450 ml de soluție manitol (10%), 1,0 ml de soluție unitiol (0,15%), 3UA de pituitrină cu introducerea ulterioară a soluției de NaCl (10%). Limforeea, în volum de 2000–3000 ml/24 h, posedă o acțiune detoxificantă optimală.

Activarea funcției de drenaj a sistemului limfatic sporește eliminarea toxicelor din țesuturi și contribuie la compensarea dereglărilor metabolice apărute în organism în urma intoxicației. Trebuie de menționat faptul că stimularea producerii limfei, prin administrarea (necontrolată) substituienților în doză mare, îndeosebi în urma reducerei filtrației glomerulare poate duce la hiperhidratarea organismului și a parenchimului pulmonar.

Pentru a evita aceste complicații, se propune metoda de perfuzie izolată în sistemul limfatic, prin introducerea în vasele limfatice periferice (de obicei, pe plantă) a 200–400 ml de preparate proteice sau hidroelectrolitice (soluție de albumină sau hemodez) și 100 ml de soluție de manitol (10%), timp de 24 h, cu viteza medie de până la 0,3 ml/min, ceea ce va mări cantitatea de limfă drenată (fără a încărca vasele sanguine cu lichide).

Studierea concentrațiilor substanțelor toxice în limfa eliminată, în cazul endotoxicozelor severe, a arătat că în primele 24 de ore de limforee, această concentrație este foarte mare și limfa nu poate fi îndestul curățată, pentru a fi reperfuzată, de aceea, reperfuzia se recomandă să se efectueze mai târziu, începând cu a 2-a – a 3-a zi după drenarea ductului limfatic toracic.

Hemodializa precoce

Hemodializa, efectuată în perioadele precoce ale fazei toxicogene a intoxicațiilor acute cu scopul de a înlătura din organism substanțele toxice cauzale, a fost denumită *hemodializa precoce*. Hemodializa a fost introdusă în arsenalul terapeutic modern în ultimele decenii. În anul 1952, Alwal și alți coautori pentru prima dată au folosit rinichii artificiali de tip Colt în scopul detoxicării bolnavilor intoxicați grav cu barbiturice. După 8 ore de procedură, concentrația toxicelor în sângele pacienților s-a redus cu 60–70 la sută. Kyle, în anul 1953, după 5 ore de hemodializă, a obținut reducerea nembutalului în sângele pacientului de la 5,9 până la 3 mg.

Hemodializa precoce este eficientă datorită capacității substanței toxice de a trece liber din sânge în lichidul cristaloido-osmotic prin porii membranei semipermeabile a dializorului. Pentru aceasta, substanțele toxice trebuie să corespundă anumitor caracteristici din punctul de vedere al dializabilității ei (solubilitatea < 1000 Da).

Așadar, în hemodializă se realizează un contact imediat, în dializor, de o membrană semipermiabilă între sângele pacientului și o soluție cristalină, cu o compoziție ionică relativ similară serului sanguin. Procesele de purificare a sângelui în hemodializă sunt supuse principiilor de osmoză, ultrafiltrare și de difuzie diferențiată.

Osmoza presupune un transfer de apă și electroliți de la compartimentul cu presiune coloido-osmotică mică spre cel cu presiune coloido-osmotică mare (fluidul coloidal-cristaloid).

Ultrafiltrarea se realizează în cazul în care presiunea hidrostatică în compartimentul coloidal-cristaloid depășește presiunea coloido-osmotică, realizând un transfer de apă și electroliți spre soluția cristaloidă.

Difuzia diferențiată (dializa) are loc în momentul în care cele două compartimente lichide se află în echilibru osmotic și hidrostatic.

În prezent, în practica clinică, hemodializa precoce este indicată în cazul intoxicațiilor acute grave cu barbiturice, dicloretan, metale grele, alcool metilic, etilenglicol, compuși organofosforici, chinină și alte substanțe hidrosolubile cu masa moleculară mică și cu masa moleculară medie

(folosind dializoare cu membrane semipermeabile speciale). În comparaţie cu posibilităţile eliminării toxicelor, efectuate prin metodele de stimulare a eliminării toxicului din circuit (diureza forţată, hiperventilaţia curativă etc.), hemodializa precoce contribuie la scăderea considerabilă a concentraţiei substanţelor toxice în sânge. În urma hemodializei precoce, starea pacienţilor se ameliorează şi se previne dezvoltarea complicaţiilor grave ale sistemelor şi organelor de importanţă vitală a organismului, care în cele mai frecvente cazuri cauzează sfârşitul letal în faza somatogenă a intoxicaţiilor acute.

Indicii eficacităţii hemodializei precoce în tratamentul intoxicaţiilor acute:

– viteza şi nivelul de scădere a concentraţiei substanţelor toxice în sânge;

– cantitatea substanţelor toxice în lichidul cristaloid (de dializare);

– nivelul clearance-ului, calculat după formula:

$$Cl = Ct \times V / T \times Cs,$$

unde: Cl – clearance, ml/min; Ct – concentraţia toxicului în lichidul cristaloid (de dializare), mg/l; V – volumul sanguin trecut prin dializor, ml; T – timpul hemodializei, min; Cs – concentraţia substanţelor toxice în sânge, mg/l.

Pentru aparatele în care lichidul de dializare se elimină se utilizează următoarea formulă:

$$Cl = (Cintrare - Cieşire / T \times Cintrare) \times S,$$

unde: *Cintrare* – concentraţia toxicului în sânge la intrarea în dializor, mg/l; *Cieşire* – concentraţia toxicelui în sânge la ieşirea din dializor, mg/l; *S* – viteza de scurgere a lichidului de dializare, ml/min.

Aceşti indici se bazează nu doar pe dializabilitatea substanţelor toxice dializate, dar şi pe specificităţile de construcţie a diferitor modele ale aparatelor de dializă („rinichi artificial"). Astfel, la utilizarea aparatelor moderne de marcă „Frezenius" sau „Gambro", clearance-ul barbituricelor va fi de 60–120 ml/min, clearance-ul dicloretanului – aproximativ 40 ml/min, alcoolului metilic – 150 ml/min. La utilizarea aparatelor moderne de hemodializă („Hemoflow" etc.), clearance-ul creşte cu 30%.

Eficacitatea hemodializei precoce se apreciază după posibilitatea aplicării ei ca metodă urgentă de detoxicare în cazul acordării primului ajutor medical. De aceea, se recomandă ca în sala de operaţie să fie mereu totul pregătit pentru utilizarea unui aparat de „rinichi artificiali".

Conectarea aparatului la pacienţii cu intoxicaţii acute se face prin acces veno-arterial, în partea treimii inferioare a antebraţului. Vena centrală se cateterizează cu un cateter bicanal; vena jugulară interioară, femurală şi două vene centrale se cateterizează cu un cateter cu un singur canal.

Metoda de perfuzie a sângelui şi a lichidului de dializare

Sângele bolnavului, care este conectat la aparatul „rinichi artificiali", prin intermediul unei pompe, se transmite în sistemul extracorporal în direcţia magistralei arteră-dializor-magistrala venoasă – circulaţia hemină a bolnavului. La bolnavii la care dializa se efectuează cu un cateter cu un canal, perfuzia sângelui în sistemul extracorporal are loc fracţionat (pompa lucrează în regim nereversiv).

În comparaţie cu varianta cateterizării bicanale, în acest caz se reduce fluxul sanguin transmis în sistem şi corespunzător se reduce eficienţa procedurii. Viteza optimală a fluxului sânguin perfuzat prin sistemul extracorporal trebuie să fie 80–220 ml/min. Volumul sângelui perfuzat pe parcursul unei proceduri de 4h, cu viteza fluxului de 150 ml /min., constituie 36 l.

Regimurile recomandate

• Regimul procedurii se stabileşte individual. În patologiile acute grave, când s-a dezvoltat insuficienţa poliorganică, se recomandă următoare regimuri:

– viteza fluxul sanguin în dializor – 120–160/min;

– durata procedurii 3,5–4,5 h;

• Reducerea fluxului sanguin în sistemul extracorporal provoacă reducerea clearance-ului substanţei toxice şi scăderea eficienţei procedurii.

Indicaţiile aplicării hemodializei precoce:

– intoxicaţiile acute sistemice cu substanţe toxice dializabile;

– intoxicaţia azotemică (insuficienţa renală acută în stadiul uremic-enuric) în urma intoxicaţiilor acute;

– tubulonefritele acute toxice neanurice, potenţiale sau manifeste în faza acută a intoxicaţiei, pentru prevenirea insuficienţei renale acute;

– hiperpotasemia peste 7 meq/l (de retenţie, hipercatabolică şi/sau de lezare celulară);

– acidoza metabolică gravă cu SB până la 12 meq/l şi AB 10 meq/l;

– hipotermia accidentală frecvent asociată cu intoxicaţiile barbiturice şi etilice.

Contraindicațiile pentru hemodializă:
- scăderea constantă a tensiunii arteriale mai jos de 80–90 mm Hg;
- criza hipertonică;
- hemoragiile;
- edemul pulmonar toxic;
- vâscozitatea mărită a sângelui, policitemiile, hipervolemiile cu hemoconcentrații (hematocritul mai mare de 50%).

Recent, în practica clinică, hemodializa a fost pe larg utilizată în cazul intoxicațiilor grave cu barbiturice: într-o oră de hemodializă din organism se elimină o cantitate de barbiturice similară cu cea eliminată de sine stătător de organism cu urina timp de 25–30 de ore.

Între dinamica manifestărilor clinice și concentrația toxicelor în sânge în timpul efectuării hemodializei s-au observat unele dependențe.

• *Dinamică clinică pozitivă la scăderea considerabilă a concentrației toxicului în sânge.* În asemenea cazuri, ameliorarea clinică corelează evident cu nivelul de eliminare a toxicului din organism. O condiție necesară pentru detoxificarea de calitate înaltă este efectuarea hemodializei precoce în primele 2–3 ore din momentul intoxicației, când toxicul nu s-a cuplat cu țintele de alterare.

• *Dinamică clinică pozitivă, fără micșorarea concomitentă a concentrației toxicelor în sânge.* La unii bolnavi din acest grup, după 1–5 ore de la finisarea hemodializei se observă o modificare a tabloului clinic și paralel se atestă creșterea concentrației substanțelor toxice în sânge. Aceasta apare, deoarece substanțele toxice continuă să se absoarbă din tractul gastrointestinal sau are loc uniformizarea concentrației toxicului din sânge cu concentrația toxicului din țesuturi. În aceste cazuri, procedura se repetă până la înlăturarea completă a substanțelor toxice din organism și ameliorarea stării bolnavului. Această situație apare la aplicarea hemodializei mai tardiv (după 4–6 ore de la intoxicație).

• *Scăderea concentrației toxicului în sânge fără ameliorare în dinamica clinică.* Aceasta se explică prin afectarea profundă a sistemului nervos central și a hemocirculației cerebrale la pacienții în stare de comă îndelungată (de exemplu, în cazul intoxicațiilor cu barbiturice sau substanțe narcotice), care cauzează edemul cerebral și alte patologii cerebrale, ce nu pot fi înlăturate prin procedura de hemodializă. Aceste complicații pot apărea în cazul în care hemodializa este efectuată peste 20 de ore sau mai mult de la intoxicație.

Hemodializa, efectuată în primele 24 de ore de la debutul intoxicației, contribuie la însănătoșirea a 70% din pacienți, iar cea efectuată mai tardiv – doar la 25% dintre aceștia. În cazul intoxicației cu fenotiazine sau benzodiazepine, hemodializa este mai puțin eficientă, deoarece aceste toxice au o proprietate slabă de dializă. Mărirea clearance-ului acestor preparate poate fi obținută prin metodele de hemofiltrare sau hemodiafiltrare.

La efectuarea hemodializei precoce în primele 4–6 ore de la intoxicația acută cu substanțe fosfororganice se obțin rezultate pozitive. De exemplu, clearance-ul carbofosului este de aproximativ 35 mg/min, cel al clorofosului – 48 ml/min și cel al metafosului – 30 ml/min. Hemodializa are un efect terapeutic considerabil și în cazul aplicării acesteia mai tardiv (peste 2–3 zile), dacă activitatea colinesterazei este redusă. Aceasta se explică prin faptul că din organism se pot elimina metaboliții toxici ai compușilor organofosforici, care prin diferite metode de depistare chimică nu pot fi determinați în sângele bolnavului.

Pe lângă intoxicațiile acute enumerate, hemodializa precoce este indicată și în intoxicațiile cu alte substanțe toxice și substanțe medicamentoase: derivați ai alcoolului, izoniazidă, salicilați, sulfanilamide, metale grele, litiu. Lista substanțelor care pot fi dializate continuă să crească în baza acumulării datelor clinice și experimentale și a modernizării construcției aparatului de dializă.

Dializa peritoneală

Printre metodele de dezintoxicare extrarenală a organismului, dializa peritoneală este cea mai simplă și accesibilă metodă.

În anul 1924, Ganter a demonstrat posibilitatea eliminării substanțelor toxice din sânge prin lavajul cavității peritoneale. Heusser a fost primul clinician, care a aplicat metoda în practică. Însă riscul apariției peritonitei, care s-a observat de mulți cercetători, mult timp a împiedicat răspândirea pe larg a acestei metode de detoxicare a organismului. Doar în anii '50, datorită apariției antibioticelor, metoda dializei peritoneale a devenit aplicabilă în practica clinică și în prezent, ea este una dintre principalele metode chirurgicale de dezintoxificare artificială a organismului în cazul intoxicațiilor exogene acute.

Sunt două tipuri de dializă peritoneală: continuă și fracționată. Mecanismul de dezintoxicare este același în ambele variante, diferă doar prin tehnica de efectuare. *Dializa continuă* se efectuează cu ajutorul a 2 catetere, introduse în cavitatea abdominală: printr-un cateter, lichidul cris-

taloid este introdus în cavitatea peritoneală, iar prin celălalt este evacuat. *Metoda fracționată* include introducerea periodică în cavitatea peritoneală a unor soluții speciale cu un volum de aproximativ 2 litri, care după expunere în decurs de 20 de min se înlătură. Dializa se bazează pe faptul că peritoneul are o suprafață mare de absorbție (~ 20000 cm^2), care reprezintă o membrană semipermeabilă.

Un clearance mai mare al substanțelor toxice se atinge prin administrarea soluțiilor hipertonice de dializă (350–850 mosm/l), care creează o ultrafiltrare cu direcționarea fluxului de lichid, electroliți și toxice din sânge în direcția cavității peritoneale cu viteza de 5–15 ml/min., după principiul de „capcană osmotică". Conform datelor histologice, aceste substanțe hipertonice nu duc la dezvoltarea hidropsului peritoneal și nu dereglează procesele de microcirculație ale peritoneului.

În comparație cu alte metode de dezintoxicare artificială, dializa peritoneală are următoarele particularități:

– hepatotoxicele se pot elimina eficient dacă metoda se aplică înaintea ingerării toxicului, datorită refluxului sanguin din vena porta în arterele mezenterice;

– toxicele liposolubile, depozitate în oment se pot elimina eficient datorită contactului nemijlocit al lichidului cristaloid hiperosmotic cu țesuturile acestei formațiuni;

– din sânge se pot elimina nu numai toxicele cu masa moleculară mică și medie, dar și toxicele legate cu proteinele plasmatice, datorită prezenței în unele porțiuni ale peritoneului a formațiunilor „de scurgere";

– eliminarea unor substanțe toxice din sânge se poate accelera, modificând componența lichidului cristaloid. În cazul intoxicațiilor cu barbiturice și alte substanțe toxice, care posedă proprietăți acide, se introduc soluții hipertonice pentru dializă (350–850 mosm/l) cu pH alcalin 7,5–8,4 („capcană ionică"). Pentru a înlătura din organism aminazina și alte substanțe toxice slab alcaline, soluțiile optimale pentru dializă sunt cele cu osmolaritate înaltă (350–750 mosm/l) și un pH slab acid (7,1–7,25), ceea ce creează un efect de „capcană ionică".

Dacă în soluția de dializă se adaugă albumină, clearance-ul barbituricelor și al aminazinei va crește proporțional cu coeficientul de legare a acestor substanțe cu proteinele sângelui. Aceasta are loc datorită formării complexelor proteice macromoleculare, un efect asemănător „capcanei

moleculare". Acest lucru se întâmplă şi la introducerea în cavitatea peritoneală a soluţiilor uleioase, care leagă toxicele liposolubile (dializa lipidă).

S-a demonstrat că scăderea tensiunii arteriale nu influenţează asupra clearance-ului substanţelor toxice în timpul efectuării metodei. Acest factor duce la creşterea numărului de indicaţii pentru dializa peritoneală şi îi asigură un avantaj important printre alte metode de detoxificare.

În practica clinică, metoda dializei peritoneale se efectuează ca o măsură de urgenţă de dezintoxificare cu oricare gen de substanţe toxice exogene, dacă este confirmarea laboratorului referitor la prezenţa unei substanţe chimice în concentraţiile toxice din organismul pacientului.

Dializa peritoneală este indicată în cazul în care alte metode de detoxificare artificială sunt contraindicate (şoc, hemoliză masivă, insuficienţă cardiacă, edem pulmonar toxic), în cazurile intoxicaţiilor acute cu toxice liposolubile şi concentraţie critică în sânge a toxicelor dializabile, care au afinitate mare faţă de proteinele plasmatice.

Contraindicaţii pentru dializa peritoneală sunt procesele acute aderenţiale în cavitatea peritoneală, termenii mari de sarcină, tromboza arterelor mezenterice şi tumoarea organelor cavităţii abdominale.

În cazul intoxicaţiilor grave, însoţite de şocul exotoxic (ceea ce exclude posibilitatea întrebuinţării diurezei forţate, a hemodializei şi a metodei de hemosorbţie), dializa peritoneală este practic unica metodă, care contribuie la înlăturarea activă a substanţei toxice din organism.

Tehnica metodei nu este dificilă: după efectuarea laparotomiei mediane inferioare, pe peretele abdominal anterior se suturează o fistulă specială de cauciuc, cu o manşetă fixatoare, care se poate umfla. Prin fistulă sau după puncţie, în cavitatea peritoneală în direcţia bazinului mic se introduce un cateter de polietilenă perforat de tip Tenckoff, firma Frezenius, capătul exterior al căruia se uneşte ermetic cu aparatul pentru dializa peritoneală, care constă din forme metalice, 2 pachete cu volum de un litru pentru lichidul cristaloid de tip CADP, firma Frezenius şi un sistem de canale în formă de V.

În calitate de lichid de dializă se întrebuinţează soluţia standard de electroliţi, care are următoarea componenţă: clorură de potasiu 0,3 g; clorură de sodiu 8,3 g; clorură de magneziu 0,1 g; clorură de calciu 0,3 g; glucoză 6 g la un litru de apă. În cavitatea peritoneală se administrează 2 litri de lichid cristaloid cu adaosul a 500000 UA de penicilină şi 1000 UA

de heparină; pH-ul soluției se apreciază în funcție de reacția substanței chimice (acide sau bazice) prin adăugarea în conținutul lichidului pentru dializă a soluției de glucoză (5%) sau hidrocarbonat de natriu (2%) sau soluției de plasmă (2%).

Soluțiile de dializă, înainte de a fi administrate în cavitatea peritoneală, sunt încălzite până la 37–37,5°C, iar în caz de hipotermie a pacientului – până la 39–40°C, care determină combaterea acestei complicații. Soluția cristaloid-osmotică cu temperatură ridicată contribuie la mărirea vitezei de difuzie a substanțelor toxice în lichidul peritoneal, în urma intensificării circulației sanguine în cavitatea peritoneală. După o expoziție de 20 de minute, lichidul de dializă este înlăturat din cavitatea peritoneală prin sistemul de canale (după principiul capilarității), capetele cărora sunt localizate mai jos de nivelul patului bolnavului.

După înlăturarea cantității totale de lichid, ciclul dializei peritoneale se repetă (ciclurile se repetă de atâtea ori de cât este necesar). Durata dializei se stabilește individual, în funcție de fiecare caz și depinde de dinamica tabloului clinic al intoxicației și de depistarea substanțelor toxice în lichidul de dializă, înlăturat din cavitatea peritoneală.

În timpul efectuării dializei peritoneale, bolnavilor în stare de comă li se administrează 2 litri de lichid cristaloid-osmotic, după datele spirometriei și a radiografiei pulmonilor, care produce micșorarea expansiunii diafragmului și scăderea complianței pulmonare. Înrăutățirea ventilației pulmonare în timpul procesului îndelungat de dializă peritoneală creează condiții satisfăcătoare pentru dezvoltarea pneumoniei. Pentru prevenția acestei complicații, bolnavilor li se indică poziția semiorizontală sub un unghi de 10–15° cu tăblia patului ridicată. Până la ieșirea pacientului din starea de comă, dializa se efetuează concomitent cu ventilarea artificială a plămânilor.

Eficacitatea metodei de dializă peritoneală se apreciază conform dinamicii datelor clinice și conform clearance-ului substanțelor toxice. În practica clinică, calculul clearance se face cu ajutorul formulei:

$$CL = Cld \times V / Cs \times T,$$

unde: CL – clearance ml/min; Cld – concentrația substanțelor toxice în lichidul de dializă, mg/l; V – volumul lichidului de dializă, ml; Cs – concentrația substanțelor toxice în sânge, mg/l; T – timpul prezenței lichidului cristaloid-osmotic în cavitatea peritoneală, min.

Metoda de dializă peritoneală este eficientă în intoxicaţiile cu preparate psihofarmacologice (barbiturice, sedative nebarbiturice, fenotiazide, benzodiazepine etc.), glucide clorate legate de metalele grele, derivaţi de alcool etc. De exemplu, clearance-ul barbituricelor şi a dicloretanului este de 10–30 ml/min. La efectuarea dializei peritoneale nu apar complicaţii grave, dacă tehnica acesteia a fost corectă şi dacă au fost respectate cerinţele aseptice şi antiseptice şi controlul concentraţiei electroliţilor în sânge în dinamică. În cazul utilizării lichidului hiperosmotic, se poate dezvolta dezechilibrul electrolitic sub formă de hipocaliemie, care poate determina apariţia peritonismului, însă care are un caracter temporar şi prin intermediul terapiei de corecţie corespunzătoare sunt corijate.

Dializa intestinală

În cazul acestei proceduri, utilizată cu mult mai rar decât dializa peritoneală din cauza eficienţei mai slabe şi contraindicaţiilor stabilite, mucoasa intestinului este considerată drept o membrană semipermeabilă naturală. Metoda poate fi efectuată ca şi lavajul intestinal, cu o sondă bicanală, cu prezenţa mandrinului metalic în cavitatea unui canal. Sonda trebuie introdusă în cavitatea intestinului la 40–50 ml mai distal de secţia pilorică a stomacului sub controlul fibrogastroscopului, paralel se introduce un dren rectal, deosebindu-se prin componenţa lichidului de dializare (el trebuie să fie hiperosmotic) şi volumul de lichid introdus (8–12 l). Durata procedurii este de 2–3 ore. Metoda este indicată în intoxicaţiile prin ingerarea toxicelor, este contraindicată în cazurile ocluziilor intestinale şi ale parezei intestinale (coma barbiturică).

Hemofiltrarea

Hemofiltrarea este una dintre metodele de detoxificare fizico-chimică artificială, care se utilizează tot mai mult în practica clinică. Procesul de detoxificare a organismului constă în filtrarea sângelui perfuzat printr-un hemofiltru. La baza procesului de ultrafiltrare stă transferarea toxicelor din sânge prin porii membranei semipermeabile artificiale, iar forţa motrică a acestui proces este tensiunea hidrostatică a fluxului sanguin perfuzat prin hemofiltru. Sângele perfuzat prin hemofiltru pierde o porţiune de lichid şi electroliţi (aşa-numitul filtrat eliminat, care după componenţă este similar cu urina primară). Filtratul eliminat trebuie substituit. Spre deosebire de hemodializă, prin această metodă, folosind membrane semipermeabile cu diferite capacităţi, se pot elimina şi toxicele cu masa moleculară mare.

Intensitatea de detoxificare a metodei este direct proporţională cu viteza fluxului sângelui perfuzat, cu presiunea lui hidrostatică şi cu coeficientul de penetrare a metaboliţilor prin membrana semipermiabilă. Volumul de sânge perfuzat prin filtru depinde de starea pacientului şi, îndeosebi, de indicii clinico-biologici ai lui. Trebuie de subliniat faptul că procedura de hemofiltrare poate fi eficientă dacă se obţine un filtrat cu volumul de 6–7 litri, care trebuie substituit sincronic cu perfuzia sângelui prin hemofiltru. Substituirea filtratului eliminat se poate face prin acces venos înaintea efectuării filtrului sau după aceasta. Alegerea locului accesului de substituire a lichidului cristaloid depinde de concentraţia toxicului în sânge şi de proprietăţile reologice sanguine. Pentru a mări gradientul de filtrare al procedurii, în cazul concentraţiei mari a toxicului, lichidul cristaloid trebuie substituit după hemofiltru, dar în cazul hemoconcentraţie, lichidul trebuie substitut înainte de hemofiltru. Componenţa ionică a lichidului de substituire depinde de datele ionogramei. Dacă nu sunt pierderi de electroliţi, atunci acest lichid poate conţine: un litru de apă bidistilată, 5,97 g de NaCl, 3,78 g de lactat de sodiu, 0,149 g de KCl, 0,27 g de clorură de calciu, 0,1525 g de clorură de magneziu, 1,5 g de glucoză. Hemofiltrarea, pe lângă eliminarea toxicelor cu masa moleculară mică, medie şi chiar mare, contribuie la îmbunătăţirea proprietăţilor reologice ale sângelui, starea lui antiagregantă reglând microcirculaţia şi contribuind la stimularea proceselor reparative în ţesuturile afectate.

Ultrafiltrarea specifică

Aceasta este o metodă specifică de dezintoxicare şi de tratament al edemului pulmonar toxic.

Ultrafiltrarea specifică se obţine prin perfuzia sângelui transmis spre hemofiltru, cu o presiune a coloanei mai mare (până la 500 mm Hg). Filtratul eliminat prin această metodă nu se substituie. Deci, pe lângă eliminarea toxicelor din sânge prin membrana semipermeabilă, hemoconcentraţia artificială obţinută contribuie eficient la debarasarea ţesuturilor inundate de lichid suplimentar. Viteza de ultrafiltrare depinde de caracteristicile hemofiltrului şi de starea agregantă a sângelui. La bolnavii cu hemodinamică eucinetică, fluxul optim al sângelui perfuzat este 135 ml/min., la cei cu hemodinamică hipocinetică – 4,2–5,8 ml/min. Trebuie de subliniat faptul că eliminarea a 2 sau 3 litri de lichid din circuit deminuează eficient hiperhidratarea pulmonară, normalizează activitatea cardiovascu-

lară, ameliorează circulația intraorganică și microcirculația, restabilește metabolismul dereglat al gazelor.

Hemodiafiltrarea

Este o metodă de detoxificare activă și de corecție a homeostazei, care se realizează prin conectarea pacientului la hemodializor și apoi la hemofiltru și substituirea sincronică a filtratului obținut. Se substituie nu mai puțin de 6–10 litri de filtrat. Durata procedurii este de 3–5 h. Prin această metodă se obține eliminarea mai eficientă a moleculelor de toxice cu masa moleculară mică și medie, ameliorarea proprietăților reologice ale sângelui, ale circulației intraorganice și ale microcirculației.

Biodializa pe hepatocite

Este o variantă de substituire și susținere a funcțiilor ficatului afectat în intoxicațiile acute. Efectul de substituire a funcției ficatului se obține cu ajutorul factorilor hepatotropi ai hepatocitelor alo- sau xenogenice introduse în sistemul hemofiltrului. Deci, procedura este similară hemofiltrării, cu excepție că în sistemul hemofiltrului se introduce o suspensie de hepatocite alo- sau xenogenice cu volumul de 0,5–1 ml la un kg din masa corpului, care circulă 50–60 min. și apoi se schimbă cu alte hepatocite încă pentru 50–60 min. Durata generală a unei ședințe este de 100–120 min. În funcție de indicații, numărul procedurilor poate fi de la 1 până la 7, cu intervalul de 24–48 h.

Trebuie de evidențiat faptul că chiar și în timpul efectuării procedurii, bolnavii pot fi scoși din coma hepatică, inițial, bilirubina sanguină se reduce cu 15–22 la sută, iar peste 24 h – cu 25–42 la sută.

Detoxifierea prin hemoresorbție (hemoperfuzia)

În anii '60 ai sec. al XX-lea a fost elaborată încă o metodă a detoxifierii artificiale extracorporale – adsorbția elementelor străine din sânge pe suprafața fazei solide a unui sorbent – hemosorbția. Această metodă este ca o modelare artificială a procesului de dezintoxicare naturală a organismului, realizată prin adsorbția substanțelor toxice pe macromoleculele organismului, socotit unul dintre cele mai importante mecanisme ale detoxifierii naturale. Aplicarea clinică a metodei de hemoperfuzie pentru tratamentul intoxicațiilor acute a fost inițiată de medicii greci (Iaridis și alții, 1965). Ei au demonstrat că prin perfuzia sângelui bolnavilor, aflați în comă barbiturică prin sistemul extracorporal, reprezentată de coloane încărcate cu cărbune activat, s-a obținut resorbția unei cantități semnificative de barbi-

turice. Aceasta a permis scoaterea bolnavilor din starea comatoasă. Însă, primele aplicări ale metodei au arătat că sunt şi reacţii adverse: micşorarea numărului de trombocite, mărirea vitezei circulaţiei sanguine, hipertermie cu frisoane şi micşorarea tensiunii arteriale în primele minute.

Pentru înlăturarea efectului de distrugere semnificativă a trombocitelor, în anul 1973, Chang şi coautorii săi au început să folosească incapsularea granulelor de cărbune activat cu diferite pelicule naturale (albumina) şi artificiale (alchilhidrogelul). Rezultate mai bune s-au obţinut la incapsularea granulelor de cărbune activat cu o peliculă de albumină, care singură este un sorbent natural sau la efectuarea metodei de autoincapsulare cu sânge propriu.

În practica clinică, împreună cu cărbunii activaţi se utilizează şi alte tipuri de sorbenţi.

În funcţie de legăturile cu substanţa toxică, sorbenţii duri pot fi divizaţi în:

1) *sorbenţi naturali* (cărbune activat, granule de silicagel, granule de alumogel, sopolimeri vegetali naturali);

2) *sorbenţi ionometabolici* (ioni organici şi anorganici de origine sintetică sau minerală).

Epurarea prin sorbţie a unui substrat lichid poate fi efectuată prin 2 căi: statică şi dinamică. Cea statică se realizează prin contact nemijlocit cu un sorbent dintr-un volum de lichid izolat, care conţine impurificări. Cea dinamică se realizează prin perfuzia continuă a lichidului impurificat pe sorbent.

Proprietăţile de sorbţie ale sorbentului depind de porozitatea substanţei şi de dimensiunile porilor constituenţi. Porii cu dimensiuni mici (1,5–1,6 nm) pot absorbi pe suprafaţa lor molecule mici şi sunt impenetrabili pentru moleculele medii şi mari. Aceste molecule pot fi absorbite în porii cu dimensiuni medii (mezopori 100–200 nm) şi în macroporio cu dimensiuni mai mari de 200 nm.

Sorbenţii trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

– să fie structuraţi în granule uniforme cu activitate de sorbţie identică, rezistente la acţiuni mecanice şi chimice;

– să nu traumeze elementele figurate ale sângelui;

– să fie lipsiţi de acţiuni pirogenice;

– să fie netoxici pentru organism;

– să fie uşor şi suficient sterilizaţi.

Rezultatele experimentelor au arătat că acestor cerinţe corespund cărbunii naturali SKT – 6a, KAU, sorbenţii sintetici SKN, SUGS, FAS etc.

Metoda hemoperfuziei se efectuează cu ajutorul unui aparat (poate fi şi mobil) cu o pompă rotativă de perfuzie, cu dispozitive pentru detoxicare – flacoane standarde – care conţin hemosorbent cu volumul de umplere de la 50 până la 500 cm, magistrale de circulaţie sanguină care au diferite conexiuni (pentru heparinizare automată, monitorizarea tensiunii arteriale, corecţie hidroelectrolitică), o baie pentru reîncălzirea sângelui şi o capcană de aer. În prezent, principalele modele de aparate pentru hemodializă au mecanisme şi pentru efectuarea hemoperfuziei.

Fiecare dintre aceste aparate poate fi folosit şi pentru plasmosorbţie. Conectarea aparatului la sistemul sanguin al bolnavului se efectuează printr-un şunt arterio-venos sau prin cateterizarea venelor centrale. Eficacitatea metodei se apreciază prin dinamica stării clinice a bolnavului şi conform datelor de laborator ale cercetărilor toxicologice. Eficienţa numerică a hemoperfuziei se apreciază calculând clearance-ul procedurii. Calcularea clearance-ului hemosorbţiei în condiţii clinice se efectuează dupa formula:

$$CL = \frac{CL_1 - CL_2}{CL_1} \times V,$$

unde: CL – clearance, ml/min; CL_1 – concentraţia substanţei toxice în sânge până la coloană, mg/l; CL_2 – concentraţia substanţei toxice în sânge după coloană, mg/l; V – viteza volumului perfuzat, ml/min.

În funcţie de gravitatea stării bolnavilor şi de viteza micşorării concentraţiei substanţei toxice în sânge, se efectuează de la 1 până la 3 conectări, cu durata hemoperfuziei la fiecare conectare de la 15 până la 30 min. pentru sorbenţii naturali (SKT, KAU) şi până la 1–1,5 ore pentru sorbenţii sintetici (SKN, SUGS). Viteza perfuziei sanguine poate varia de la 50 până la 250 ml/min. Într-o sesiune de hemosorbţie, pentru eliminarea substanţei toxice din organism este necesar să se perfuzeze 1,0–1,5 din volumul de sânge circulant al bolnavului (5–7 l). Nivelul clearance-ului, socotit pentru diferite substanţe toxice, este de la 40 până la 283 ml/min., ceea ce semnificativ depăşeşte nivelul clearance-ului obţinut prin metoda de hemodializă şi dializă peritoneală (10–120 ml/min.).

Efectuarea hemosorbţiei la etapa prespitalicească (la locul accidentului sau în timpul transportării bolnavului) oferă posibilitatea de a elimina

semnificativ toxicele din sânge (până la 16–48%) până la începutul tratamentului în staţionar şi deci, procedura efectuată mai precoce, îndeosebi când spitalizarea întârzie cu câteva ore, poate contribui la vindecarea mai rapidă a pacienţilor. Eficienţa hemoperfuziei în faza toxicogenă a diferitor intoxicaţii este demonstrată în următoarele tabele 14, 15.

Tabelul 14

Eficienţa utilizării hemoperfuziei în tratamentul intoxicaţiilor acute în faza toxicogenă

Substanţele toxice care produc intoxicaţii	Eficacitatea clinică	Clearance-ul substanţelor toxice, ml/min. (pentru sorbenţii SKT, IGI, KAU)
Medicamentele cu acţiune psihotro-	+++	
pă:	+++	
– barbituricele	+++	78,0+8,0 (fenobarbital)
– benzodiazepinele	+++	—
– fenotiazidele	+++	45,0 ± 3,0
– amitriptilina		—
– atropina		—
Substanţele organo-fosforice:	+++	
– carbofosul	+++	
– metafosul	+++	82,3 ± 1,8
– clorofosul		80,4 ± 2,7
		96,4 ± 2,2
Alcoolul şi substituenţii lui:	+++	
– alcoolul metilic	+++	
– etilenglicolul	+	92,0 ± 5,0
– dicloretanul		—
		42,0 ± 5,0
Alcaloizii:	+++	
– chinina	+++	44,0 ± 7,0
– pahicarpina	+++	58,0 ± 2,0
– glicozidele cardiace		—

Notă: Semnele: „ + " – eficacitate clinică mică; „ +++ " – eficacitate clinică mare.

Tabelul 15

Eficienţa utilizării hemosorbţiei în tratamentul intoxicaţiilor acute la etapa prespitalicească (după Остапенко Ю.Н., 1985)

Substanţele toxice care produc intoxicaţia	Eficacitatea clinică	Clearance-ul mediu, ml/min.	Scăderea concentraţiei toxicelor în sânge
Carbofosul	++	43,3 ± 1,5	48,9
Clorofosul	++	35,8 ± 2,0	35,0
Dicloretanul	++	50,5 ± 8,0	44,9
Amitriptilina	+++	42,2 ± 2,0	16,8

Notă: Semnele: „ ++ " – eficacitate clinică mică; „ +++ " – eficacitate clinică mare.

Pentru efectuarea hemoperfuziei la etapa prespitalicească este necesar să se aplice o terapie perfuzională prealabilă procedurii, folosind 1,0–1,5 l de substituenţi plasmatici i/v, iar pentru procedură se folosesc coloane detoxificatoare cu volum mai mic (50–100 cm^3), aceasta evită necesitatea folosirii unei pompe rotative, deoarece perfuzia sângelui va avea loc sub influenţa gradientului presiunii sanguine arteriale şi venoase, pericolul complicaţiilor hemodinamice se micşorează şi procedura se simplifică maximal.

Perfuzia sângelui printr-o singură coloană are loc timp de 15–20 min. (pentru sorbenţi din seria SKT, FAS), cu o viteză de 70–100 ml/min. şi un volum de 1,0–1,5 l.

Efectul general al tratamentului prin tehnica de hemoperfuzie în intoxicaţiile acute constă din 3 factori principali: *etiospecific*, în conformitate cu eliminarea din sânge a substanţei toxice (în particular, fracţiile libere care nu sunt legate cu proteinele); *patogenospecific*, care constă în scoaterea din sânge a endotoxinelor specifice patogenetic pentru o intoxicaţie anumită (ureea, creatinina, bilirubina etc., inclusiv „moleculele medii"); *nespecific*, orientat spre ameliorarea proprietăţilor reologice ale sângelui şi ale microcirculaţiei, care este necesară pentru eliberarea rapidă a substanţelor toxice din ţesuturi.

Ameliorarea microcirculaţiei şi a proprietăţilor reologice ale sângelui au loc datorită faptului că după tehnica hemosorbţiei se micşorează numărul eritrocitelor minore şi al trombocitelor, se măreşte acţiunea fibrinolitică a plasmei, se micşorează conţinutul fibrinogenului.

Complicaţiile tehnicii hemosorbţiei, de obicei, sunt cauzate de încălcarea tehnicii de pregătire a sorbetului şi de efectuarea procedurii, constatarea incorectă a indicaţiilor, pregătirea insuficientă înainte de această tehnică a bolnavului. Ele se divizează în 3 grupe principale: hemodinamice, neurovegetative şi imunologice.

Complicaţiile hemodinamice sunt legate de hipotonia precoce (în primele 5–7 min. de hemoperfuzie) sau tardivă (după terminarea acesteia), în patogeneza căreia stă hipovolemia prin reacţia de centralizare a circulaţiei ca răspuns la sustragerea sângelui în conturul sistemului extracorporal (coloana detoxificatoare, magistralele hemocirculatorii) şi, de asemenea, sorbţia catecolaminelor endogene, care influenţează menţinerea tonusului vascular şi redistribuirea lichidului.

Complicaţiile neurovegetative sunt legate de acţiunea iritativă asupra receptorilor endovasculari ai particulelor de sorbenţi, care pătrund în circulaţie prin hemoperfuzie, de asemenea a produselor destrucţiei celulelor sângelui şi a proteinelor, într-o anumită măsură, inevitabilă la contactul direct al sângelui cu faza solidă de suprafaţă a sorbentului.

Complicaţiile imunologice depind de numărul de imunoglobuline sorbite şi de capacitatea de compensare individuală a organismului în condiţiile hemoperfuziei continue, de asemenea imunodepresia generală, legată de acţiunea propriei traume chimice, care are o influenţă „de stres" puternic asupra sistemului imun.

La folosirea sorbenţilor sintetici se observă un număr mai mic de complicaţii, deoarece ei se deosebesc prin faptul că au sorbţie cinetică mică şi respectiv o acţiune agresivă mică în sânge. Dar în formele grave ale intoxicaţiilor acute, cu scopul accelerării procesului de dezintoxicare şi al micşorării volumului necesar al hemoperfuziei se folosesc sorbenţii naturali şi se respectă toate legile de prevenţie a complicaţiilor posibile.

Pentru micşorarea acţiunii agresive a hemosorbenţilor în sânge se folosesc 3 tipuri principale de activitate preventivă: hemodiluţia, autoacoperirea şi acoperirea sorbetului cu preparate medicamentoase, scăzând posibilitatea extragerii din sânge a elementelor necesare pentru menţinerea homeostaziei.

Hemodiluţia se efectuează înainte de operaţiune, prin introducerea intravenoasă a soluţiilor de electroliţi şi a substituenţilor plasmei, pentru micşorarea hematocritului cu 30–35%.

Tehnica autoacoperirii se foloseşte pentru mărirea proprietăţilor tromboprotectoare ale sorbenţilor şi ale volumului lui resorbtiv, prin incapsularea sorbentului cu o soluţie specială constituită din 5 ml de sânge al bolnavului şi 500 ml soluţie de NaCl (0,85%), cu adaus de 5000 UI de heparină. În cazul hemodinamicii instabile, în soluţia protectivă se adaugă înainte de perfuzie 30 mg de prednisolon şi 1–2 ml (0,1%) soluţie de noradrenalină (sau adrenalină şi efedrină).

Fenomenul de imunodepresie se poate ameliora prin iradierea ultravioletă a sângelui.

Contraindicaţiile principale în tehnica de hemosorbţie sunt: scăderea persistentă a tensiunii arteriale, îndeosebi la micşorarea rezistenţei periferice; dereglarea persistentă a homeostaziei cu fenomenul de fibrinoliză: trombocitopenia şi anemia.

Astfel, din experienţa anterioară s-a demonstrat faptul că metoda hemoabsorbţie, în comparaţie cu metodele de hemodializă şi dializă peritoneală, are un şir de avantaje. Acestea sunt: simplicitatea de efectuare a tehnicii, viteza mare de detoxifiere şi nespecificitatea, posibilitatea utilizării efective în cazul intoxicaţiilor cu preparate, care se dializează foarte puţin în rinichiul artificial sau practic nu se dializează deloc (barbituricele cu acţiune scurtă, fenotiazidele, benzodiazepinele etc.).

Elaborarea sorbenţilor selectivi, perfecţionarea metodei de monitorizare a hemoperfuziei ne-ar permite să folosim mult mai eficient această metodă în practica clinică.

Gastroenterosorbţia

Gastroenterosorbţia se consideră cea mai accesibilă tehnică de detoxificare artificială. Primele publicaţii despre posibilitatea utilizării cărbunelui activat cu scopuri curative au apărut la sfârşitul sec. al XVII-lea de T. Loviţ. Chimistul francez Bertrand, în anul 1813 a demonstrat public proprietăţile curative ale cărbunelui activat. El a ingerat 5 g de trioxid de arseniu împreună cu cărbune activat în formă de praf. Un alt chimist francez, Tanerj, după o serie de experimente pe animale, în 1831 a demonstrat public proprietăţile curative ale sorbetului împreună cu 10 doze letale de stricnină. În ambele cazuri, atât persoana, cât şi animalul de laborator au rămas în viaţă. Aceste experimente au iniţiat studierea sistematică a cărbunelui activat ca preparat curativ. A fost dovedită eficacitatea lui ca antidot în diferite intoxicaţii acute. În general, proprietatea de sorbţie a cărbunelui activat este foarte mare: 1g de sorbent poate absorbi din soluţii anorganice 1,8 g de

mercurclorid, 1g de sulfanilamide, 0,95 g de stricnină, 0,9 g de morfină, 0,7 g de atropină, 0,7 g de barbital, 0,3–0,35 g de fenobarbital, 0,55 g de acid salicilic, 0,4 g de fenol şi 0,3 g de etanol. Studierea problemei a adus la ideea că metoda poate fi aplicată şi în cazurile intoxicaţiilor endogene.

Ca indicaţii pentru gastroenterosorbţie sunt toate stările patologice provocate prin ingerarea toxicelor exogene. Pe lângă intoxicaţiile acute, gastroenterosorbţia este utilă în cazurile de pancreatită acută, peritonite, colestaze, nooplasme etc.

Se presupune că sunt 4 mecanisme de bază a acţiunii enterosorbţiei (N. Nicolaev şi coautorii, 1982).

Primul mecanism este legat cu proprietăţile cărbunelui activat de a sustrage toxicul din sângele circulant al capilarelor mucoasei intestinale şi de al absorbi pe suprafaţa sa. Al doilea mecanism este legat cu absorbţia toxicelor prezente în sucurile digestive. Mecanismul al treilea este legat cu absorbţia din intestin a endotoxinelor şi cu contribuţia la îmbunătăţirea stării funcţionale a ficatului. Şi ultimul mecanism constă în modificarea spectrului lipidic şi a aminoacizilor în conţinutul intestinului în urma absorbţiei selective a unor aminoacizi şi acizi graşi liberi.

Ca sorbent, pentru enterosorbţie se foloseşte cărbunele activat (SKT-6a, SKN, carbamid, carbolen ş.a.), câte 80–100 g pentru o priză împreună cu (100–150 ml) apă, sub formă de emulsie apoasă. Este mai convenabil să introducem sorbentul în cavitatea stomacului imediat după lavaj, prin aceeaşi sondă.

Nu se recomandă să fie introduse alte preparate împreună cu sorbetul, deoarece inevitabil o porţiune dintre acestea vor fi absorbite şi deci inactivate, totodată va avea loc reducerea capacităţii sorbetului de a resorbi toxicul.

Aplicarea enterosorbţiei ca metodă de sine stătătoare de detoxifiere contribuie la micşorarea concentraţiei substanţei toxice în sânge şi la îmbunătăţirea stării clinice a bolnavilor. Complicaţiile, cauzate de administrarea perorală a cărbunelui activat, nu s-au determinat.

Enterosorbţia este mai eficientă în cazul aplicării ei în primele 12 ore de la ingerarea toxicului, îndeosebi la etapa prespitalicească, când poate fi utilizată împreună cu hemoperfuzia.

Fiziohemoterapia

Termenul de „fiziohemoterapie" cuprinde toate tehnicile bazate pe factorii fizici (iradieri cu fascicule de lazer, iradieri cu raze ultraviolete,

expuneri la câmpul electromagnetic) de influenţă curativă asupra sângelui intoxicaţiilor aplicate în practica clinică.

Cea mai accesibilă şi mai bine studiată metodă este *hemoterapia ultravioletă,* propusă pentru aplicarea în practică clinică în anul 1928 (Knott).

Pe lângă acţiunea bactericidă şi imunomodulatoare, hemoterapia ultravioletă (UVHT) are şi unele influenţe stimulatoare asupra factorilor nespecifici ai detoxifierii. Este stabilit că în urma acţiunii strict dozate de cuanţi de raze ultraviolete se majorează echidistanţa (separarea spaţială) eritrocitelor şi trombocitelor, care îmbunătăţeşte evident indicii reologici ai sângelui şi microcirculaţia acestuia. În plus, creşte activitatea unor fermenţi (peroxidaza şi altele), saturaţia sângelui cu oxigen şi proprietatea lui antioxidantă ce contribuie la stimularea sistemului de detoxicare naturală a organismului.

În faza somatogenă a intoxicaţiei, în urma măririi numărului de limfocite şi eozinofile şi a activităţii metabolice a fagocitelor etc., hemoterapia ultravioletă a sângelui, prin stimularea reacţiilor imunologice inhibate în intoxicaţiile acute, serveşte drept un factor de prevenţie şi de tratament al complicaţiilor infecţioase.

Pentru UVHT se foloseşte un aparat special de tip „Изольда". Există 2 metode de UVHT: oscilant şi fluctuant.

În cazul *tehnicii oscilante,* aparatul „Изольда" se conectează prin acces venos cu ajutorul unul cateter introdus într-o venă cubitală, care se uneşte cu magistralele circulaţiei extracorporale sanguine (un sistem de unică folosinţă pentru transfuzia sângelui). Din aceste magistrale, cu ajutorul pompei rolante a aparatului „Изольда", fluxul sângelui pacientului se direcţionează spre o cuvă plată specială din sticlă de cuarţ cu decalaj între suprafeţele interne, egal cu 1 mm şi o arie maximală de iradiere ultravioletă de 35 cm^3. Iradierea sângelui se efectuează cu o lampă de mercur DRB-8. Suprafaţa cuvei deschise pentru iradiere poate varia între 17,5 şi 35,0 cm^2, care ne oferă posibilitatea să efectuăm iradierea cu energia razelor ultraviolete în diapazonul de 150–220 J, calculată după o formulă specială:

$$Q = E \times A \times t,$$

unde: E = 24,6 Vt/m^2 – constanta planului fluxului de iradiere; A – suprafaţa iradiată a cuvei (m^2); t – timpul iradierii (min.).

După expunerea ultravioletă, sângele din cuvă este trecut printr-un flacon, care conţine 50 ml de soluţie izotonică de clorură de sodiu cu adaos de 5000 UI de heparină în calitate de conservant. Volumul de sânge din flacon

după iradiere este de 170–250 ml. După sustragerea sângelui din cuvă care este expus iradierii, cu ajutorul unei pompe rolante, acesta revine în circuit. Timpul general de iradiere este de la 20 până la 40 min.

În cazul *tehnicii de flux,* aparatul se conectează la ieşirea din coloana de detoxificare a aparatului de hemosorbţie. Fluxul sângelui purificat din aparatul de hemosorbţie (în cantitate de 0,5 din volumul circulant sanguin) iradiază prin canalul cateterului de redirecţionare şi se reîntoarce în circulaţia hemică.

În faza toxicogenă a intoxicaţiilor, de obicei se foloseşte tehnica de flux a UVHT în combinaţie cu hemosorbţia, iar în faza somatogenă, pentru profilactică şi tratamentul complicaţiilor infecţioase se foloseşte tehnica oscilantă, câte 4–5 sesiuni, efectuate peste o zi.

Complicaţiile UVHT, de exemplu: hipertermii, hemoliză, tensiune arterială mărită etc., se observă numai în cazurile de supradozare a energiei de iradiere.

Contraindicaţii pentru UVHT sunt hemoliza şi dereglarea homeostaziei, care nu permit administrarea heparinei, precum şi dereglările somatice generale (hipertonia, maladiile cancerogene etc.).

Fiziohemoterapia cu laser

O acţiune terapeutică pronunţată o are *fiziohemoterapia cu laser (HTL),* efectuată cu ajutorul aparatelor „Изольда, ЭЛОК".

O condiţie obligatorie pentru atingerea efectului terapeutic este dozarea adecvată a energiei de iradiere la un interval de 12–24J. În comparaţie cu UVHT, iradierea cu laser permite normalizarea proceselor de perioxidare a lipidelor în sânge şi mărirea saturaţiei ţesuturilor cu oxigen.

În general, efectul de detoxificare a fiziohemoterapiei cu laser este determinat de stimularea sistemului imun, îndeosebi a activităţii metabolice a neutrofilelor; de creşterea activităţii citocromului P450; de acţiunea asupra structurii membranelor celulare, care duce la „descuamarea" componentelor submembranare, inclusiv şi a metaboliţilor xenobioticelor. Acest proces al fiziohemoterapiei cu laser are acţiune curativă în cazul intoxicaţiilor cu preparate medicamentoase de gravitate medie şi mare şi în calitate de metodă suplimentară, care stimulează procesele de detoxifiere naturală ale organismului.

Fiziohemoterapia electromagnetică

Metoda fiziohemoterapeutică electromagnetică este capabilă de a corija eficient indicii reologici ai sângelui. Aceasta se manifestă prin micşorarea semnificativă a agregării eritrocitelor şi trombocitelor, care contribuie la restabilirea microcirculaţiei sanguine şi la creşterea saturaţiei ţesuturilor cu sânge, inclusiv şi a miocardului şi contribuie la îmbunătăţirea hemodinamicii, deseori dereglată în cazurile intoxicaţiilor grave.

Procedura fiziohemoterapeutică electromagnetică se efectuează cu ajutorul aparatului UMHT-3, care permite plasarea şuntului arterio-venos într-un câmp electromagnetic cu frecvenţa de 100 Hz şi inducţia de 15 mT. Procedura durează o oră, în timpul căreia, prin şunt se perfuzează (prin gravitaţie sau cu ajutorul pompei) 3–6 l de sânge. Ţinând cont de îmbunătăţirea proprietăţilor reologice ale sângelui, aceasta ne permite, de asemenea, să mărim clearance-ul substanţelor toxice, trecând sângele prin procedura de hemosorbţie sau de hemodializă.

Chimiohemoterapia

Bazele teoretice ale chimiohemoterapiei intoxicaţiilor acute sunt legate de posibilitatea de modelare a proceselor naturale de oxidare, preponderent enzimatică, a xenobioticelor, în urma peroxidării lor indirecte cu hipocloritul de sodiu (NaOCl), substanţă care în organism intră în componenţii chimici ai sistemului leucocitar de fagocitoză. Hipocloritul de sodiu interacţionează activ cu elementele sanguine, proteinele, celulele, aminoacizii, lipoproteidele, cu alte componente şi cu diferite xenobiotice, amplificând biotransformarea lor.

Pentru oxidarea xenobioticelor, cea mai eficientă metodă este folosirea soluţiei de hipoclorit de sodiu (0,06%), care se administrează intravenos, în volum de 400 ml în perfuzie, timp de 30–40 min. Procedura se face în faza toxicogenă a intoxicaţiilor acute cu substanţe, biotransformarea cărora are loc prin oxidare.

Cel mai bun efect terapeutic al utilizării izolate a NaOCl se observă în cazul intoxicaţiilor cu toxice methemoglobinzante (nitriţi şi nitraţi), când are loc scăderea rapidă a nivelului de methemoglobină în sânge. În intoxicaţiile cu preparate psihofarmacologice (benzodiazepine, fenotiazide, leponex, dimedrol etc.), asocierea chimiohemoterapiei cu hemosorbţia măreşte clearance-ul substanţelor toxice şi micşorează semnificativ durata comei toxice. După această procedură are loc micşorarea vizibilă a

acidozei tisulare şi ameliorarea oxigenaţiei sângelui. În faza somatogenă a intoxicaţiilor, în cazurile de stază pulmonară venoasă, NaOCl se utilizează pentru profilaxia complicaţiilor respiratorii şi pentru tratamentul pneumoniilor.

În urma micşorării nivelului de „molecule medii" în sânge (cu 20–25%) şi a altor indici de laborator ai endotoxicozei, efectuând chimiohemoterapia cu hipocloritul de sodiu se poate obţine o eficienţă bună de tratament al delirului etilic.

Contraindicaţii pentru folosirea NaOCl sunt intoxicaţiile acute cu substanţe, metabolizarea cărora în ţesuturi trece şi prin reacţiile de oxidare, cu formarea precursorilor mai toxici (substanţele organofosforice, metanol etc.).

Utilizarea asociată a diferitor metode de detoxificare artificială

Metodel de detoxificare artificiale pot avea un efect etiospecific mai mare prin asocierea lor, când clearance-ul total al substanţei toxice creşte în conformitate cu influenţa fiecăreia dintre metodele aplicate concomitent sau succesiv.

În intoxicaţiile prin ingerare, folosirea în acelaşi timp a metodelor de sorbţie sau dializă şi a lavajului intestinal prin sondă este cea mai eficientă. Aceasta permite realizarea unei detoxifieri prelungite şi continue pe parcursul întregii faze toxicogene de intoxicaţie, care este importantă, îndeosebi, în cazurile cu grad mare de depunere a toxicelor în intestin, cum se întâmplă în cazul intoxicaţiilor cu substanţe organofosforice, preparate hipnotice etc.

Utilizarea succesivă şi asociată a lavajului intestinal, a dializei peritoneale şi a hemosorbţiei se recomandă în cazul şocului exotoxic exprimat, deoarece dereglările grave ale hemodinamicii nu permit aplicarea precoce a hemosorbţiei.

Rezultate clinice mai bune în tratamentul intoxicaţiilor grave asigură aplicarea asociativă a metodelor fizio- şi chimiohemoterapeutice după următorul algoritm. La început, pentru corectarea proprietăţilor reologice ale sângelui se aplică hemoterapia magnetică (MHT), după care hemosorbţia (HS) sau metodele de dializă (HD, DP, LI). După purificarea sângelui prin aceste metode, acesta poate fi iradiat cu raze ultraviolete (hemoterapia ultravioletă), pentru imunocorecţia necesară şi, ulterior, cu fascicule laser (LHT), pentru înlăturarea dereglărilor în sistemul peroxidării lipidelor şi al protecţiei antioxidante. Aplicarea asociativă a hemoterapiei elec-

tromagnetice şi a chimiohemoterapiei cu hipoclorit de sodiu în timpul efectuării procedurii de hemoperfuzie duce la creşterea intensităţii de sorbţie a moleculelor medii cu 35–45%. Intensificarea eliminării din organism a substanţelor psihotrope are loc în cazul aplicării asociative a hemoterapiei electromagnetice, a hemoterapiei cu raze ultraviolete, a perfuziei cu hipoclorit de sodiu, care determină eliminarea mai activă a acestor preparate din celulă în spaţiul extracelular, sub influenţa hemoterapiei electromagnetice, oxidarea lor activă cu hipoclorit de sodiu şi eliminarea prin hemosorbţie.

Aşadar, alegerea metodei trebuie efectuată ţinând cont de proprietăţile fizico-chimice ale toxicului cauzal, de tabloul clinic al intoxicaţiei, de gradul de manifestare a şocului exotoxic şi de probabilitatea influenţei negative a metodei de detoxificare asupra activităţii cardiovasculare. Trebuie de menţionat faptul că utilizarea eficientă a metodelor de detoxificare artificială este posibilă doar în cazul efectuării în acelaşi timp a măsurilor de terapie intensivă de prevenţie şi de tratament al sindroamelor patologice de bază ale intoxicaţiilor acute.

Terapia patogenetică şi simptomatică

În tratamentul intoxicaţiilor acute, metodele etiotrope (aplicarea antidoturilor) şi terapia eferentă sunt mai eficiente. Dar aplicarea lor nu este întotdeauna posibilă. În practică se întâlnesc situaţii, când în stadiul toxicogen, la cei afectaţi se dezvoltă complicaţii şi stări grave, care nu pot fi înlăturate prin aplicarea antidoturilor şi a altor metode de detoxificare. În acest caz, decisivă devine terapia patogenetică şi simptomatică, orientată spre contracararea sindroamelor şi simptomelor de alterare, reprezentată în *tabelul 16*.

Tabelul 16

Terapia patogenetică şi simptomatică a intoxicaţiilor acute

Dereglările şi sindroamele	Măsurile curative
Dereglări ale funcţiei sistemului nervos: • sindromul dereglării conştiinţei	1. Profilaxia traumelor mecanice, prevenţia şi contracararea insuficienţei respiratorii acute, oxigenoterapia. Administrarea preparatelor pentru reglarea hemodinamicii cerebrale (eufilina, trental, cavinton, antagoniştii calciului etc.), antihipoxemiante, nootrope (piracetam etc.), vitamine

• sindromul convulsiv şi altele	2. Tratamentul edemului cerebral toxic: luarea poziţiei ridicate a capului, efectuarea hipotermiei craniocerebrale, administrarea diureticelor, glicerinei, glucocorticoizilor, puncţia lumbală, ventilaţia artificială în regim de hiperventilaţie 3. În convulsii şi agitaţie psihomotorie: administrarea recepturilor litice, a preparatelor de fenazepam (seduxen), oxibutirat de sodiu, barbiturate, miorelaxante; în coma profundă este contraindicată administrarea dozelor mari de analeptice
Dereglări ale funcţiei respiratorii: • sindromul de aspiraţie-obturaţie • sindromul restrictiv (forma pulmonară a insuficienţei respiratorii)	1. Restabilirea şi menţinerea în limitele normale a fluxului inspir-expir, oxigenoterapia, bronhospasmolitice (eufilina, salbutamol etc.), inhalaţii cu glucocorticoizi, mucolitice, intubaţia orotraheală, traheostomia, bronhoscopia curativă, ventilaţia artificială asistată; parenteral sol. Atropină (0,1%) 1–2 ml, bronhospasmolitice, glucocorticoizi, antibiotice 2. În edemul pulmonar toxic: luarea poziţiei semişezânde; efectuarea lavajului cavităţii bucale şi al faringelui; administrarea oxigenului izobar prin preparate antispumante, inhalaţii cu glucocorticoizi sau administrarea glucocorticoizilor (parenteral), acid ascorbic, diuretice (ureea, furosemid etc.), heparină, preparate antihistaminice, glucozide cardiace 3. În hipertensiunea arterială: administrarea nitropreparatelor, ganglioblocantelor, α-adrenoblocantelor şi a altor vasoplegice, sângerare 4. În hipotensiunea arterială, colaps: pe lângă glucocorticoizi, perfuzii cu albumină şi alţi substituenţi plasmatici se administrează şi preparatele cu acţiune de vasopresie (efedrina, mezaton etc., inhalaţie cu carbogen)

	5. În agitaţie se administrează oxibutirat de sodiu 6. În caz de edem pulmonar evolutiv se efectuează ventilaţia artificială în regim de presiune pozitivă în faza terminală a expirului 7. Sunt contraindicate încărcarea volemică şi adrenalina
Dereglări ale funcţiei sistemului cardiovascular: • sindromul hipertensiv şi al insuficienţei cardiovasculare acute (şocul exotoxic) • miocardodistrofia	1. Administrarea preparatelor hipotensive cu acţiune rapidă, diuretice, glicozide cardiace, neoton, dobutrex, diuretice, substituenţi plasmastici, soluţii glucozo-salinice În funcţie de specificul acţiunii asupra organismului a substanţei toxice – glucocorticoizi sau preparate de vasopresie, inhibitori ai protiolizei (contrical, pantiprina etc.), heparină, antiagregante (curantil etc.) 2. Corectarea dereglărilor homeostazice, receptura polarizantă, vitamine din grupul B, acidul adenozintrifosforic, neoton, preparate anabolice (riboxina, retabolil etc.), preparatele potasiului, antiaritmice (beta adrenoblocante, antagonişti ai calciului etc.), defibrilaţia electrică, electrocardiostimularea.
Dereglări ale funcţiei organelor parenchimatoase: • sindromul hepatopatiei toxice, insuficienţa hepatică acută	1. Dieta glucidică sau alimentarea parenterală, ameliorarea homeostaziei; glucoză cu insulină, vitamine (C, B_1, B_6, B_{12}, E, K), acidul lipoic, ornicetil, esenţiale, antioxidante, inhibitori ai proteolizei, glucocorticoizi (în stadia iniţială); lavajul intestinal, enterosorbţia, lactuloza, antibiotice din grupul eubioticelor (canamicina etc.); introducerea intraombilicală a preparatelor medicale, exsanguinotransfuzie, hemoperfuzie, drenaj limfatic, plasmafereză, oxigenaţia hiperbarică.

	2. *În agitație:* administrarea preparatelor antihistaminice, butirofenone (haloperidol etc.) 3. În hepatopatie pronunțată sunt contraindicate barbituricele, opiaceele, fenotiazinele, metionina, antibiotice hepatotoxice
• sindromul nefropatiei toxice, insuficiența renală acută	*În stadiul inițial:* efectuarea măsurilor antișoc, ameliorarea homeostaziei, efectuarea recepturii glucozo-novocainice, vitamine, preparate vasoplegice (furosemid, uregit), heparină, inhibitori ai proteolizei, antiagregante, antagoniști ai calciului *În stadiul oligoanuric*: respectarea dietei sărace în proteine, potasiu, sodiu sau alimentarea parenterală (sol. Glucoză de 40% cu insulină, emulsii lipidice); regim hidric strict, diareea forțată, efectuarea lavajului intestinal, enterosorbția, administrarea vitaminelor, preparatelor anabolice, inhibitorilor proteolizei, heparinei, preparatelor hipotensive; efectuarea hemodializei, hemoperfuziei, plasmaferezei și a altor metode de dezintoxicare extracorporală; diferențiată a metodelor de dezintoxicare extracorporală în nefro- și hepatonefropatii *În stadiul poliuric:* respectarea dietei bogate în proteine, glucide, potasiu; regim hidric liber, administrarea preparatelor anabolice, a vitaminelor
Dereglări gastrointestinale: • iritarea (arsuri) mucoaselor tubului digestiv, gastrita toxică, gastroenterocolita toxică cu geneză funcțională	1. Respectarea regimului de foame (în primele 24h), a dietei protejatoare sau alimentarea parenterală; administrarea preparatelor spasmolitice (atropina, gastrocepina, noșpa etc.), a preparatelor antihistaminice, analgeticelor, antiacidelor, vitaminelor, astrigentelor și protejatoarelor (preparatele vismutului, venter etc.) a preparatelor antibacteriale, fermente (panzinorm, festal etc.), a inhibitorilor proteolizei și a enterosorbenților

Dereglări homeostazice, hipertermia	Ameliorarea dereglărilor echilibrului hidroelectrolitic depinde de forma acestora 1. Contracararea dehidratării sau a edemului cerebral, hipotermia fizică, administrarea neurolepticelor (aminazina, droperidol), a analgezicelor (analgina etc.), preparatelor antihistaminice 2. În sindromul coagulării intravasculare diseminate (CID): tratamentul șocului, ameliorarea homeostaziei a) *în stadiul inițial:* administrarea heparinei, antiagregantelor (reopoliglicina, trental, curantil etc.) b) *în stadiul hipocoagulant:* efectuarea transfuziilor de plasmă decongelată, crioprecipitate, alte componente sanguinice (după indicații, inhibitori ai proteolizei și ai fibrinolizei) c) *local:* administrarea preparate homeostazice 3. În cazul imunodeficitelor, complicațiilor infecțioase: luarea măsurărilor de îngrijire a bolnavului, drenarea sputei, efectuarea procedurilor fizioterapeutice, masaj; se indică imunomodulatori (timalina,T-activina, nucleinatul de sodiu etc.), antibiotice și antiseptice, seruri imune și plasma de acțiune direcționată, fiziohemoterapia ultravioletă, oxigenarea hiperbarică, perfuzia splinei

Notă: Vezi mai detaliat terapia patogenică și simptomatică în compartimentul ce vizează patologiile provocate de toxicele de luptă și tratamentul lor.

SUBSTANŢELE TOXICE CU ACŢIUNE NEUROPARALITICĂ

Grupul substanţelor toxice cu acţiune neuroparalitică are următoarele subgrupe:

1) compuşii organofosforici (sarin, soman,VX, fosfacol, armin, carbofos, diclofos);

2) derivaţii acidului carbamic (propuxor, aldicarb, diocsacarb şi altele);

3) biciclofosfaţii (butilbiciclofosfaţi, izopropilbiciclofosfaţi);

4) derivaţii hidrazinei (hidrazina, dimetilhidrazină etc.);

5) compuşii heterociclici complicaţi (tetrodotoxina, saxitoxina, narbornan etc.);

6) proteinele toxice (toxina botulinică, toxina tetanică).

Substanţele otrăvitoare neuroparalitice contemporane se deosebesc prin specificul acţiunii de alterare. În intoxicaţiile grave, o parte dintre aceste substanţe duc la dezvoltarea sindromului convulsiv, comă şi moarte, din cauza stopului respirator şi cardiac.

Alte substanţe din cauza anoxemiei provoacă paralizia musculaturii netede, a musculaturii respiratorii şi moartea.

Tabelul 17

Clasificarea substanţelor neuroparalitice şi acţiunea lor toxică asupra organismului

După manifestările chimice de bază ale intoxicaţiei grave	După viteza formării procesului toxic
Acţiunea convulsivantă: • SOF, carbamaţi, biciclofosfaţi, nonbornan, tetanotoxina, hidrazinoide *Acţiunea paralitică*: saxitoxină, tetrodotoxină, toxina botulinică	*Acţiunea rapidă* (perioada ascunsă – minute): • SOF, carbamaţi, biciclofosfaţi, nonbornan, saxitoxină, tetanotoxină, hidrazinoide *Acţiunea lentă* (perioada ascunsă – ore, zile): toxina botulinică, tetanotoxină

Sindromul convulsiv este cauzat de mai multe mecanisme de acţiune ale substanţelor toxice asupra SNC. În *tabelul 18* sunt prezentate mecanismele posibile de provocare a sindromului convulsiv în cazul intoxicaţiilor cu neurotoxice.

Tabelul 18

Mecanismele comune posibile de provocare a sindromului convulsiv

Activarea proceselor de excitare	Inhibarea proceselor de moderare
• activarea directă a membranelor excitabile ale celulei nervoase	• blocarea de către receptorii postsinaptici a neuromediatorilor-moderatori
• activarea receptorilor postsinaptici de către neuromediatorii excitabili	• micşorarea concentraţiei neuromediatorilor moderatori, eliberaţi în fanta sinaptică în timpul impulsului nervos
• mărirea cantităţii de neuromediator excitabil, eliberat în fanta sinaptică în timpul trecerii impulsului nervos	• blocarea eliberării mediatorului moderator
• mărirea duratei de acţiune a excitării neuromediatorului în urma inhibării mecanismului de distrugere şi recaptarea lui	• micşorarea sensibilităţii receptorilor postsinaptici faţă de neuromediatorul moderator
• mărirea sensibilităţii receptorilor postsinaptici faţă de neuromediatorul excitabil	• reducerea duratei de acţiune a neuromediatorului moderator în urma activării mecanismelor de distrugere şi recaptare
• micşorarea potenţialului de repaus al membranelor celulare postsinaptice	

Paralizia muşchilor striaţi este provocată de dereglarea transmiterii impulsului nervos în sinapsele neuromusculare sau de dereglarea activităţii membranelor celulelor nervoase şi musculare.

Inhibitorii colinesterazei (colinomimeticele indirecte, GABA-liticele şi substanţele care blochează sinteza GABA şi eliberarea lor în fanta sinaptică) duc în cazul intoxicaţiilor grave la dezvoltarea sindromului convulsiv.

Substanţele care inhibă eliberarea acetilcolinei şi blochează canalele de Na^+ a membranelor excitabile duc la paralizia musculaturii voluntare.

Dintre substanţele cu acţiune neurotoxică, o importanţă majoră pentru toxicologia militară au toxicele organofosforice de luptă, unele toxine bacteriene cu acţiune paralitică şi toxicele cu acţiune psihodisleptică.

Substanţele organofosforice de luptă

Caracteristica generală

Substanţele organofosforice sunt neurotoxice cu toxicitate înaltă, capabile să deregleze specific funcţionarea sistemului nervos, să provoace hiperchinezia, care în intoxicaţiile acute grave pot alterna cu pareze şi paralizii musculare.

Conform datelor din literatura toxicologică militară, toxicele organofosforice de luptă se consideră unii din cei mai toxici agenţi din arsenalele chimice ale ţărilor, care posedă arma chimică, capabili să provoace afecţiuni letale la oameni şi animale. Organofosforicele de luptă au toxicitate înaltă, persistenţă îndelungată în focarele de contaminare, posedă capacitatea de a provoca intoxicaţii grave în termen scurt după aplicare (zeci de secunde). Lipsa semnalului biologic de reacţionare în momentul contactului lor cu organismul poate cauza întârzierea aplicării mijloacelor de protecţie, în urma căreia are loc afectarea efectivului trupelor armate. Reieşind din aceste caracteristici, putem concluziona că aceste toxice pot fi aplicate în luptă pentru nimicirea în masă a efectivului trupelor armate ale inamicului.

Primele toxice organofosforice au fost sintetizate în anul 1846, de către Tenar. O metodă nouă de sintetizare a toxicelor din această grupă a fost elaborată de chimistul rus A. E. Arbuzov în anul 1905. La proprietăţile toxice ale organofosforicelor, primii au tras atenţia Langhe şi Criugher în anul 1932, ei au descris tabloul clinic al intoxicaţiei cu astfel de toxice ca dimetil- şi dietilfluorfosfatul. Studierea substanţelor din această grupă a fost cauzată de necesitatea de a precăuta preparate chimice cu o eficienţă înaltă în lupta cu insectele dăunătoare în agricultură, pomicultură şi viticultură. Astfel, într-o perioadă scurtă numai în Germania, în laboratorul Şraider, au fost sintetizate mai mult de 2000 de SOF, printre care multe dintre acestea aveau toxicitate înaltă şi pentru mamifere. Aceasta a dus la crearea celor mai toxici reprezentanţi ai grupei a unor noi tipuri de armă chimică. La începutul celui de-al Doilea Război Mondial, chimiştii germani au sintetizat aşa toxice organofosforice cu toxicitate înaltă ca, tabual (1937), sarinal (1938) şi somanul (1944), care au fost incluşi ca compo-

nenţi ai armei chimice, apoi s-a început producerea şi depozitarea lor în arsenalele chimice ale Germanei fasciste. Paralel, au fost determinate perspective pentru elaborarea unor preparate din această grupă cu acţiune mai toxică pentru oameni, care în practică au fost realizate de chimistul suedez Tamelin (1955). El a sintetizat toxicul metilfluorfosforilcolina, care a devenit baza unei noi grupe de substanţe organofosforice, numite Vi-gaze (VX).

În anii' 70–80 ai secolului XX a fost elaborată tehnologia aplicării substanţelor organofosforice de luptă în muniţii, aşa-numite binare. Acestea, iniţial, sunt împlute cu două substanţe toxice cu acţiune toxică slabă, care în muniţie se află separat, în aşa mod pot fi depozitate, transportate şi numai după explozia acesteia are loc formarea unei noi substanţe cu toxicitate înaltă. Toxicitatea extremă şi particularităţile fizico-chimice ale toxicelor muniţiilor binare permite, în caz de aplicare, crearea focarelor de contaminare cu dimensiuni mari, care fac SOF de luptă cele mai periculoase dintre toate toxicele cunoscute. În prezent, studierea altor toxice pe baza SOF continuă. Acum, ca şi în anii '30 ai sec. al XX-lea, are loc studierea preparatelor din această grupă, pentru a fi utilizare ca insecticide. Sunt cunoscuţi sute de reprezentanţi ai substanţelor organofosforice, care sunt utilizate ca insecticide (clorofos, carbofos, fosdrin, leptofos şi altele). Unii reprezentanţi ai SOF se folosesc în medicină (fosfacol, armin etc.). Cele mai toxice substanţe din grupul substanţelor organofosforice (sarin, soman,VX) sunt incluse în multe state ca componenţi ai armei chimice. Oamenii se pot infecta cu toxice organofosforice şi în zilele paşnice, în cazul neîndeplinirii regulilor de păstrare şi utilizare a insecticidelor şi în cazurile neîndeplinirii regulilor de securitate în industria chimică, unde se fabrică aceste toxice, în cazul accidentelor la aceste întreprinderi şi în cazul aplicării acestora ca agenţi de diversiune.

Proprietăţile fizico-chimice. Toxicitatea

Dintre toxicele organofosforice de luptă, acumulate în arsenalele chimice ale ţărilor care posedă arma chimică, sunt: sarinul, somanul şi VX gazele.

Substanţa Sarin

Denumirea chimică: fluoranhidrida eterului izopropil al acidului metilfosfon; eterul izopropil al acidului metilfluorfosfon; izopropilmetilfluorfosfonat.

Denumirea condiționată: Sarin, GB (SUA), Trilon 144, T 144, Trilon 46, T 46 (Germania). Substanța GB a fost obținută în anul 1939 de către G. Şrader.

Sarin reprezintă un lichid transparent, inodor, care se amestecă cu apa şi solvenții organici în toate proporțiile. Temperatura de fierbere – 151,3°C, temperatura de congelare – 57°C. Concentrația maximală la temperatura 20°C –12,1 mg/l (la 25°C–16,3 mg/l). Presiunea vaporilor în stare de saturație, la temperatura 25°C–2,9 mm col.Hg. Volatilitatea la temperaturi joase: concentrația maximală la 0°C–4,1 mg/l. Solubilitatea în lipide 56%, în apă –100%. În mediu neutral, se hidrolizează lent (peste câteva ore, o zi). Viteza de hidroliză în mediul alcalin, la temperatura de 25°C, creşte şi constituie 25 l/mol/sec., de aceea soluțiile alcaline se folosesc pentru decontaminare. Toxicitatea $CL_{50}t$ – 0,1 mg.min./l, iar DL_{50}–24 mg/kg.

La baza reacției de neutralizare chimică stă hidroliza alcalină. În acest scop se foloseşte receptura universală de decontaminare din coleta individuală antichimică, soluții de amoniac 15% şi alte soluții alcalinice. În acest tip de reacții are loc scindarea ionului de fluor, care duce la pierderea toxicității moleculei. Persistența sarinului în raionul aplicării, la temperatura mediului înconjurător de 20°C, constituie 4–6 ore. Sarinul are volatilitate înaltă. Un om care se află într-un spațiu delimitat, fără mască antigaz, unde concentrația vaporilor este maximală, într-o minută va primi 113 CL_{50}. Pe de altă parte, hidrofilitatea bună a toxicului face mai dificilă penetrarea lui prin piele. De aceea, DL_{50} prin piele este relativ mare. Deci, în focarul de afectare cu sarin, pericolul de lezare pe cale respiratorie este de bază. Remediile de dotare de furnizare a sarinului în armatele țărilor blocului NATO sunt bombele de calibru mic, obuzele de artilerie şi rachetele.

Substanța Soman

Denumirea chimică: fluoranhidrida eterului pinacolil al acidului metilfosfon; eterul pinacolil al acidului metilfosfonic; fluoranhidrida 1,2,2-eterului trimetilpropil al acidului metilfosfon; pinacolilmetilfluorfosfonat; O-metilfluorfosfonat; O-(3,3-dimetil-fluorbutil) metilfluorfosfonat.

Denumirea condiționată: Soman, GD (USA), Trilon (Germania).

Substanța GD a fost obținută la sfârşitul anului 1944 de către R. Kun, în Germania. În Spandau s-au început cercetările intensive complexe asupra acestui compus, inclusiv asupra metodelor de producere industrială, ale mijloacelor de furnizare şi experimentările toxicologice.

După persistența în focar și toxicitate, această substanță depășește sarinul de 2 ori și după aceste proprietăți, este mai aproape de VX gaze. În țările blocului NATO, somanul este considerat un toxic de luptă de rezervă, care poate fi aplicat în acțiunile de apărare. Acesta este un lichid transparent, cu miros de fructe sau de camforă. Temperatura de fierbere – 190°C, temperatura de congelare – 80°C. Volatilitatea somanului este mai joasă decât cea a sarinului: concentrația maximală la temperatura 20°C=3 mg/l (la 25°C=3,9 mg/l, la 0°C=0,5 mg/l).

Presiunea vaporilor în stare de saturație la temperatura 25°C=0,4 mm col.Hg. Solubilitatea în lipide – 27,3%, iar în apă – 0,15%, persistența în focar este de 9h. Solubilitatea joasă în apă a somanului nu permite să fie folosit pentru decontaminarea soluțiilor apoase de substanțe alcaline, de aceea, de regulă, pentru acest scop se utilizează soluțiile alcaline etilice. În soluții alcaline, somanul se hidrolizează de 3 ori mai încet. Toxicitatea somanului este mai mare decât cea a sarinului. Expunerea toxicului în concentrații de 0,0005 mg/l timp de o minută duce la apariția miozei. Toxicitatea CL_{50t} – 0,03 mg/min.l, iar DL_{50} – 2 mg/mkg.

Substanța VX

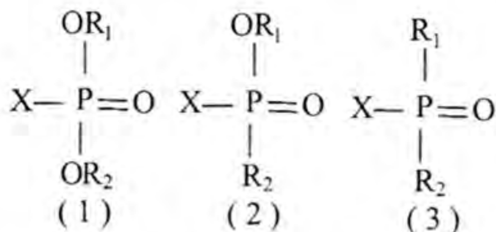
Denumirea chimică: O-eterul etilic S-2 (N,N-diizopropilamino), eterul etilic al acidului metilfosfon; O-etil-S-2 (N,N-diizopropilamino) etilmetilfosfonat; fosforiltiocolina.

Denumirea condiționată: VX (SUA); substanța grupului A (Franța); substanța grupului B (Suedia).

De la începutul anilor '50 ai secolului XX, în Marea Britanie, în decursul cercetărilor efectuate pentru obținerea insecticidelor organofosforice cu eficiență înaltă s-au studiat eterii OS ai acidului fosforic, care conțin în componența sa grupul dialchilaminoetilic. În anul 1955 a fost descrisă substanța O,O-dietil-S-2-(N,N-dietilamino) etiltiolfosfat, denumită „amiton", care avea toxicitatea comparabilă cu cea a sarinului. Din cauza structurii chimice asemănătoare acetilcolinei, preparatul a fost numit *fosforiltiocolina*. În anul 1958 s-a stabilit că unele fosforiltiocoline – derivați ai acizilor alchilfosfonici – sunt mai toxice decât analogii din grupul acidului fosforic. În SUA, Anglia, Canada, Olanda clasa nouă de substanțe a primit denumirea condiționată de VX gaze. Conform datelor literaturii toxicologice militare, producerea industrială a substanței VX a fost organizată în aprilie 1961, în Newport SUA.

VX este un produs lichid uleios, puţin volatil, slab solubil în apă (5%), însă are un lipotropism înalt. Temperatura de fierbere – 300°C, concentraţia maximală la temperatura de 20°C este aproximativ 0,005 – 0,01 mg/l, presiunea vaporilor în stare de saturaţie – 0,0007 mm col.Hg. Solubilitatea VX în lipide – 37,5%, iar în apă – 5%, persistând în focar 120h. În soluţii alcaline apoase, VX se hidrolizează lent de 1000 de ori mai lent decât sarinul. Foarte lent se descompune prin reacţiile de hidroliză oxidantă, la pH mediului mai mic de 10. Toxicitatea VX este mai mare decât cea a sarinului. La inhalare, Ct_{50}–0,01–0,02, iar LCt_{50}–0,02–0,04 mg.min./l. Pentru aceşti toxici sunt caracteristice toxicitatea înaltă la resorbţia prin piele, LD_{50}–0,1 mg/kg. V-agenţii sunt cele mai toxice substanţe, care pătrund prin piele. Semiotica de afectare, în caz de nimerire a VX pe piele în doză 1-2 LD_{50}, se dezvoltă lent [de la 2 până la 12h (Kreig etc.)]. Persistenţa înaltă a acestor substanţe cauzează contaminarea pentru un timp îndenlungat a amuniţiilor, a tehnicii şi a altor obiecte (Reiter S., Tomson S., Mioduszewski R., 2000). Trebuie de menţionat faptul că receptura universală din coleta individuală antichimică este un remediu eficient de decontaminare. Pentru decontaminarea diferitor obiecte, a armamentului şi a tehnicii se pot folosi soluţii de săruri de hipoclorit de calciu de 1–1,5%. Remediile tipice de furnizare a toxicului sunt agregatele aviare de turnare, bombe, rachete, fugase.

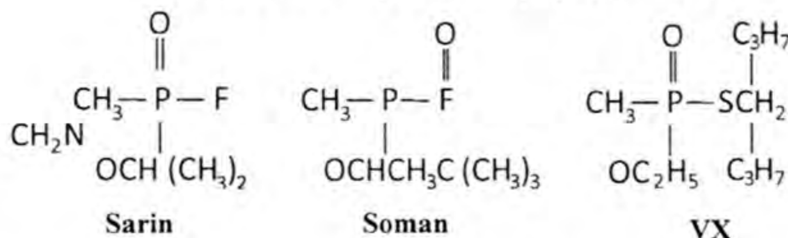
SOF sunt derivaţi ai acizilor pentafosforici. Toate aceste legături toxice (ale acidului alchilfosfonic şi a acidului dialchilfosfonic) au următoarele structuri:



În aceste molecule, fosforul prin două legături este legat cu atomul oxigenului sau al sulfului, cu alte două legături – cu aminogrupele alchil-, aloxil-, aril-, mono- sau dialchil etc. (R_1, R_2); iar ultima legătură (X) este saturată cu grupul, relativ uşor descindabil de la atomul de fosfor (F^-, CN^-, -OR, -SR etc.). În urma eliberării prin acest proces a valenţei, SOF reacţionează cu centrele active ale unor enzime. Trebuie de accentuat faptul că

de structura chimică a toxicelor va depinde activitatea biologică a SOF, inclusiv şi toxicitatea acestora. Formulele structurale ale unor SOF de luptă sunt reprezentante în continuare.

Structura unor compuşi organofosforici (SOF):



Sarin **Soman** **VX**

În tabelul 19 este demonstrată toxicitatea unor substanţe organofosforice pentru şoarecii albi.

Tabelul 19

Toxicitatea LD_{50} a unor SOF pentru şoarecii albi

Denumirea substanţei	Metoda administrării	Toxicitatea (mg/kg)
O,O-dimetil-S-(1,2-dicarboetoxietil) ditiofosfat (carbofos, malation)	*Per os*	400–930
O,O-dimetil-O (2,2 diclorvinil-fosfat (diclorofos)	*Per os*	75–75
Dietil-(4-nitrofenil)-tiofosfat (paration)	*Per os* Intraabdominal	25,0 5,5
Dietil-(4-nitrofenil)-fosfat (fosfacol, paraoxon)	Subcutanat	0,8
Diizopropilfluorofosfat (DFF), etilcianofosfat	*Per os* Subcutanat Intravenos	36,8 5 0,4
N,N-dimetilamino-O-etilcianofosfat (tabun)	Subcutanat Intraabdominal Intravenos	0,6 0,60 0,15
O-izopropilmetilfluorofosfonat (sarin)	Subcutanat Intraabdominal	0,2 0,2

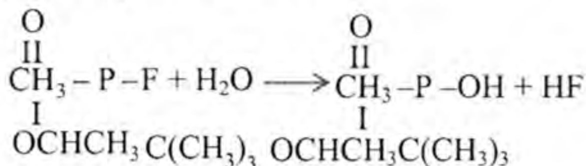
continuare

O-dimetilizobutilmetilfluorofosfonat (soman)	Subcutanat	0,06
O,O-dietoxifosforiltiocolina	Subcutan Intraabdominal	0,26 0,14
Metilfluorfosforilhomoxolina	Intraabdominal Intravenos	0,05 0,006

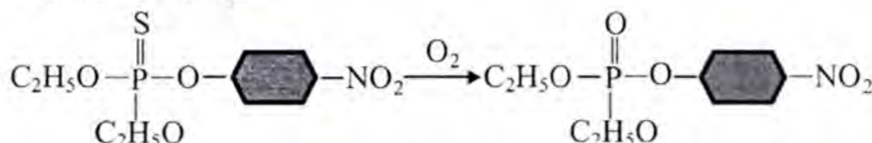
Toate SOF posedă activitate chimică înaltă. Reacţiile de fosforilare, hidroliză şi de oxidare au o deosebită importanţă, deoarece anume aceste reacţii determină persistenţa toxicelor în mediul înconjurător, au legătură cu metabolismul şi mecanismul de acţiune toxică în organism şi pe aceste reacţii se bazează principiile de decontaminare, depistare şi administrare a antidotului profilactic şi curativ.

SOF uşor cedează electronii, activ intră în reacţie cu grupările electrofile ale altor substanţe şi astfel fosforilează multiple substanţe (aminoacizi, polifenoli, hidroxilamine, acizi hidroxili).

Toate SOF, interacţionând cu apa, se supun hidrolizei cu formare de produse netoxice. Viteza hidrolizei SOF dizolvate în apă e diferită de la toxic la toxic (de exemplu: sarinul se hidrolizează mai rapid decât somanul, iar somanul mai rapid decât VX gazele). În forma generală, reacţia hidrolizei poate fi reprezentată astfel:



Reacţia hidrolizei SOF, cu ruperea legăturii anhidridice, decurge spontan în organism, cu participarea enzimelor. În urma reacţiei de oxidare, SOF se distrug, însă în unele cazuri (la oxidarea fosfotionaţilor până la fosfaţi), careva substanţe chiar îşi măresc activitatea. Această se ilustrează în următorul exemplu:



Toxicitatea paraoxonului este mai înaltă decât cea a parationului pentru animale şi om.

Principalele proprietăţi ale substanţelor toxice organofosforice sunt ilustrate în tabelele respective.

Conform datelor prezentate, SOF formează zone persistente de toxicitate chimică. Persoanele venite din zona contaminată cu SOF prezintă un pericol real pentru cei din jur.

Toxicocinetica SOF

Intoxicarea se produce prin inhalarea vaporilor şi a aerosolilor, absorbţia toxicului în formă lichidă sau gazoasă prin piele şi mucoasele ochilor şi prin ingerarea cu apă şi produse alimentare contaminate. Substanţele organofosforice nu au o acţiune iritantă asupra suprafeţei de contact (piele şi mucoase), astfel penetrează organismul practic insensibil. Viteza maximă de penetrare în organism se produce prin inhalare, penetrarea prin ingerare este puţin mai lentă, cea prin contact direct cu tegumentele fiind încă mai lentă. Dacă pe piele se aplică o doză de acţiune a SOF, atunci absorbţia se produce în câteva minute (viteza de penetrare depinde de structura chimică a toxicului).

Odată ajunse în sânge, substanţele organofosforice se leagă nespecific de membranele celulelor endoteliale ale vaselor, ale eritrocitelor şi de proteinele plasmatice. Datorită acestui fenomen, unele toxice sunt excluse din procesul toxicodinamic. Specific interacţionează cu centrul activ carboxilesterazic (hidrolaza), existent în organismul uman. Această interacţiune joacă un rol important în eliminarea substanţelor organofosforice. Inhibarea preventivă a activităţii carboxilesterazei cu 3-0-crezilfosfat considerabil intensifică toxicitatea drinului şi a somanului.

Distribuirea substanţelor în organism şi eliminarea acestora au loc atât în funcţie de existenţa în molecula SOF a grupelor încărcate electric, capabile să formeze legături cu elementele structurale ale sângelui, ale ţesuturilor, cât şi de intensitatea reacţiilor metabolice. Moleculele neîncărcate, la care se referă majoritatea toxicelor organofosforice cu toxicitate înaltă, trec uşor bariera hematoencefalică şi produc o acţiune toxică asupra SNC şi SNP. Legăturile încărcate, cum sunt grupele aminice şi sulfinice, au practic doar acţiune periferică.

Principalele mecanisme de eliminare a SOF din organism sunt reacţiile de metabolizare în ţesuturi. Unele din organofosforice, care sunt mai puţin

toxice, sunt capabile să persiste în organism o perioadă mai îndelungată (carbofos: aproximativ 24 ore şi mai mult).

De regulă, substanţele mai toxice sunt rapid supuse hidrolizei şi oxidării sub acţiunea hidrolazelor (fosforilfosfatazelor, fluorohidrolazelor, carboxilesterazelor, arilesterazelor) sângelui şi a ţesuturilor, a citocromilor microzomiali P450 oxidazo-dependenţi cu funcţie mixtă, după care se leagă cu ajutorul enzimei *glutation-S* (transferaza de glutation). După o oră de la introducerea intraabdominală a SOF la animalele experimentale, în sânge nu se determină sau se determină numai urme de toxic, perioada de înjumătăţire a drinului şi somanului este de aproximativ 5 min, VX – ceva mai mult. Toate organele şi ţesuturile sunt capabile să metabolizeze SOF, capacitatea metabolizării depinde de conţinutul şi activitatea enzimelor, care iau parte la transformările xenobioticelor. Din organism se elimină doar metaboliţi netoxici, de aceea aerul expirat, urina şi masele fecale nu sunt periculoase pentru cei din jur.

Principalele manifestări ale intoxicaţiei

Simptomele intoxicaţiei cu SOF prin inhalare se dezvoltă semnificativ mai rapid decât la intoxicarea prin ingerare sau prin piele. La inhalarea unor doze foarte mari de SOF, moartea poate surveni în decurs de 1–10 min. În caz de ingestie cu alimente contaminate, simptomele intoxicaţiei se dezvoltă în decurs de jumătate de oră. Absorbţia de pe suprafaţa pielii a substanţelor toxice decurge 1–10 min., iar perioada ascunsă poate să se prelungească timp de 0,5–2 ore.

SOF asigură efect local şi resorbtiv. Majoritatea efectelor care se dezvoltă reprezintă rezultatul acţiunii excitatoare asupra sinapselor colinergice: muscarinice şi nicotinice din SNC şi sistemul nervos periferic.

Acţiunea locală se manifestă prin dereglări funcţionale ale organelor în locul aplicării: apariţia miozei şi a hiperemiei conjunctivei (la contactul toxicului cu mucoasele ochilor); hiperemia mucoasei nazale şi rinoree (la pătrunderea SOF pe cale inhalatorie); greţuri, vomă, dureri spastice în regiunea abdominală (în cazul pătrunderii toxicului prin pielea contaminată); fibrilaţie a grupelor musculare, piloerecţie, apariţia picăturilor de sudoare pe porţiunile pielii contaminate. Totuşi toate manifestările locale nu sunt de lungă durată şi spre final nu determină gravitatea intoxicaţiei.

Manifestarea efectului resorbtiv al SOF întotdeauna este însoţită de dereglări ale SNC, ale organelor vitale şi sistemelor respirator, cardiovascular

şi ale tractului gastrointestinal. Durata acestor dereglări şi gradul lor de manifestare depind de cantitatea toxicului ajuns în organism şi de căile de pătrundere a acestuia. Intoxicaţiile pot fi uşoare, de grad mediu sau grave.

În cazul intoxicaţiei de grad uşor, de obicei se manifestă excitabilitate, insomnie, cefalee, halucinaţii, sentimente de frică, apatie, depresie, tremor uşor. Pupilele sunt îngustate (la intoxicaţia cu SOF în formă de vapori sau aerosol), se deregleazǎ văzul, îndeosebi la întuneric. Apare cefalee, respiraţie îngreunată, greaţă şi alte manifestări dispeptice. Capacitatea de muncă militaro-profesională a persoanei intoxicate temporar se pierde. Aceasta are nevoie de ajutor medical. Termenul de supraveghere medicală a bolnavului este de la câteva ore până la 5–7 zile.

La intoxicaţia de grad mediu apar accese de sufocare, care seamănă cu grave accese de astm bronşic. De aceea, aceste forme de intoxicare sunt denumite bronhospastice. De regulă, accesele reapar la fiecare 10–15 min., dar şi între accese, respiraţia rămâne îngreunată. Se produce accelerarea secreţiei bronhice, salivare şi sudoripare. Creşterea TA este accentuată. Intoxicaţia este des însoţită de vomă, diaree şi dureri spastice în regiunea abdominală. Apar contracţii fibrilare ale muşchilor, îndeosebi ale celor masticatori. Bolnavul se află în stare de cunoştinţă, dar sentimentul de frică, excitaţie, labilitate emoţională deregleazǎ perceperea critică a situaţiei înconjurătoare. Pupilele sunt îngustate. Simptomele intoxicaţiei se determină pe parcursul a 2–3 zile şi chiar mai mult. Consecinţele intoxicaţiei de gravitate medie persistă timp de 2–3 săptămâni: labilitate emoţională, labilitate vegetativă, slăbiciuni musculare, dereglări ale funcţiei tractului gastrointestinal şi alte semne ale sindromului astenovegetativ.

În caz de intoxicaţii grave se dezvoltă sindromul convulsiv, care se manifestă prin pierderea totală a cunoştinţei. Dacă intoxicaţia nu se termină letal, prin stop respirator în primele 10–30 min., atunci se dezvoltă coma. Pielea este palidă, umedă, cu acrocianoză pronunţată. Se observă fibrilaţii interminabile generalizate ale grupelor de muşchi, tremor. Respiraţia este dereglată din cauza apariţiei periodice a acceselor de sufocare. De asemenea, se evidenţiază hipotensiune şi bradicardie. Pupilele sunt îngustate (totuşi mioza poate evolua în midriază) şi nu reacţionează la lumină.

Periodic, apar accese repetate ale convulsiilor clonico-tonice. Din gură şi nas se elimină lichid spumos. Se observă micţiuni şi defecaţii involuntare, iar în cazurile foarte grave se dezvoltă areflexie totală.

Moartea poate surveni în timp de câteva ore sau zile după intoxicaţie din cauza stopului respirator. Evoluând favorabil pe o perioadă îndelungată de timp (1,5–2 luni şi mai mult), la intoxicaţi se menţine starea de slăbiciune generală, astenizare, iritabilitate, dereglări de somn, coşmaruri, ameţeli, cefalee şi alte dereglări nevrotice, care alcătuiesc complexul simptomatologic astenic. Deseori, îndeosebi în cazul intoxicaţiei cu soman sau al persistenţei îndelungate în organism a SOF, în perioada de reconvalescenţă, la bolnavi se dezvoltă semne de neuropatie (dereglarea sensibilităţii cutanate, slăbiciuni musculare, de regulă a grupelor de muşchi distali). Pe lângă toate acestea pot apărea pneumonie, insuficienţă cardiovasculară acută, (cauza morţii tardive), dereglări ale funcţiei tractului gastrointestinal (greţuri, dereglări de scaun, dureri epigastrice), ale ficatului şi ale rinichilor.

Formele clinice de afectare cu SOF

Calea de pătrundere a toxicului în organism influenţează tabloul clinic doar în prima perioadă de afectare. În cazul afectării cu SOF, la pătrunderea toxicului pe cale respiratorie se poate determina *perioada latentă* (3–5 min.), *perioada miotică, bronhospastică, convulsivă* şi *paralitică*. Dacă aceasta sfârşeşte favorabil, are loc însănătoşirea completă sau parţială cu invaliditate temporală sau permanentă. Sfârşitul letal, în caz de afectare cu 5 doze letale şi mai mult, poate surveni peste 15–30 min. după afectare, iar în cazul pătrunderii a 2–3 doze letale – peste 2–3 ore. În cazul afectării prin piele, perioada latentă durează până la 60–90 min. În această formă de afectare, mioza nu este un simptom tipic, de aceea prima perioadă clinică nu se numeşte miotică, dar *iniţială*. Alte perioade clinice de afectare nu se deosebesc de cea inhalatorie. Dacă afectatului nu i s-a acordat ajutorul medical necesar, sfârşitul letal poate surveni după 2,5–3,5 ore de la debutul intoxicaţiei. Gravitatea intoxicaţiei depinde de doza toxicului ajunsă în organism. După gradul de intoxicaţie se pot delimita: *forma ştearsă* – când afectarea nu are periodizarea clinică arătată mai sus, dar numai stadiul latent şi complicaţiile posibile; *uşoară* – se termină cu dezvoltarea perioadei miotice (iniţiale); *medie* – se caracterizează prin dezvoltarea acceselor de bronhospasm, fără convulsii; *gravă* – pentru ea este caracteristică dezvoltarea tuturor perioadelor clinice, inclusiv şi celei convulsive; *agonală* – când sunt semne de stare paralitică ireversibilă. În cazul afectărilor inhalatorii cu SOF, peste 2–3 min. apar dureri oculare, se pierde vederea în depărtare, se

observă sialoree, sufocare, dureri în cutia toracică, miofibrilaţia muşchilor feţei şi a muşchilor oculomotori. Dacă la apariţia acestor semne de afectare nu se acordă tratament, atunci apar accese de bronhospasm, dureri spastice în abdomen, defecaţia involuntară, convulsii tonice şi clonico-tonice.

În apogeul crizei tetanice, bolnavul îşi pierde cunoştinţa. Apoi treptat se dezvoltă starea paralitică. În afectările cutanate, după 60–90 min. de la penetrarea toxicului prin piele, în locul contaminării apar contracţii ale fibrelor musculare, hiperhidroză locală şi dureri locale după traseul fibrelor nervoase. Dacă după apariţia acestor semne de intoxicaţie nu se aplică antidotul curativ din trusa farmaceutică individuală, atunci se dezvoltă semnele generale ale intoxicaţiei.

Miofibrilaţiile se răspândesc în tot sistemul muscular, accesele de bronhospasm sunt însoţite de bronhoree şi hipersalivaţie, apare defecaţia involuntară, se dezvoltă convulsii şi paralizii musculare. Simptomele oculare apar târziu şi pot chiar uneori să lipsească. În caz de pătrundere a toxicului prin ingestie, mai întâi apar greţuri, vomă, dureri abdominale, diaree, după care apar accese de sufocare, fibrilaţia tuturor grupelor de muşchi striaţi, convulsii şi paralizii. La unele persoane, dintre primele semne de afectare pot apărea dureri stenocardice, senzaţii de frică, halucinaţii, agitaţie psihomotorie. După cuplarea semnelor de intoxicaţie acută, de regulă se dezvoltă perioada complicaţiilor şi a consecinţelor în formă de convulsii epileptiforme, sindroame psihoastenice şi psihoorganice, miocardiodistrofie, bronhopneumonie, edem pulmonar, polinevrite, distonie vasculară etc. Frecvenţa şi caracterul complicaţiilor nu depinde de gradul intoxicaţiei. Şi în forma ştearsă de afectare este posibilă dezvoltarea complicaţiilor prezentate mai sus. Ţinând cont de aceasta, efectuarea controlului medical al stării de sănătate a militarilor, care s-au aflat în focarul de afectare cu SOF, dar au rămas în rândul efectivului trupelor armate, este foarte importantă.

Patogeneza intoxicaţiei cu SOF de luptă

Mecanismele de declanşare a simptomelor care se dezvoltă la intoxicarea cu SOF sunt: acumularea acetilcolinei în sinapsele colinergice; hiperexcitarea sinapselor colinergice: nicotinice şi muscarinice, localizate în sistemul nervos periferic.

În funcţie de receptorii colinergici supraexcitaţi la intoxicaţie se deosebesc diferite tipuri de acţiuni: muscarinergică, nicotinergică şi colinergică centrală.

Mecanismele modificărilor colinergice provocate în cazul intoxicației cu SOF sunt:

• inhibiția ireversibilă a colinesterazei;

• inhibiția procesului de descindare a acetilcolinei în sinapsele colinergice;

• supraexcitarea stabilă a receptorilor colinergici postsinaptici (acțiune colinergică indirectă);

• depolarizarea stabilă a membranelor postsinaptice ale celulelor inervate;

• hiperactivarea mecanismelor M- și N-colinergice centrale și periferice;

• blocajul neuromuscular (în cazurile severe).

Supraexitarea receptorilor muscarinici la nivelul sistemului nervos periferic provoacă:

– mioză, spasm de acomodație, dereglări de vedere în depărtare;
– bronhospasm;
– hiperhidroză;
– lacrimație;
– rinoree;
– bronhoree;
– bradicardie, spasm coronar, blocaj AV, hipertensiune arterială;
– spasm al musculaturii uterine și al vezicii urinare;
– disurie.

Supraexitatrea receptorilor nicotinergici provoacă:

– miofibrilații musculare;
– fasciculații;
– contracții musculare și rigiditate musculară;
– convulsii clonico-tonice;
– relaxarea musculaturii respiratorii;
– hipertensiune arterială;
– tahicardie.

Ținând cont de faptul că la nivelul SNC este greu să se evidențieze separat acțiunile muscarinergice și nicotinergice, ele se întrunesc în acțiuni colinergice centrale.

Modificările colinergice la nivelul SNC sunt:

1) la nivel cortical: exitare, insomnie, răutate, iritabilitate, labilitate emoțională, senzație de frică, dereglări temporo-spațiale și ale percepției

critice a mediului înconjurător, dezvoltarea halucinațiilor și a psihozelor acute;

2) la nivel subcortical: hiperchinezii musculare, dereglări ale coordonării mișcărilor, poze forțate cauzate de rigiditatea musculării striate, convulsii clonico-tonice.

Fazele patogeniei intoxicației cu SOF

Condițnat, se pot delimita următoarele faze ale patogeniei intoxicației cu SOF:

– colinergică (în această fază predomină dereglările nicotin- și muscarinergice);

– tranzitorie (în această fază, dereglările colinergice mai persistă, dar totodată apar și dereglări necolinergice);

– necolinergice (în această fază, predomină dereglările necolinergice).

Mecanismele necolinergice care se dezvoltă în cazul intoxicației în fazele tranzitorii și necolinergice sunt:

– dereglările funcționalității neuromediatorilor glutamatergici, catacolaminergici, GABA-ergici ale creierului;

– creșterea cantității substanțelor biologice active în sânge (a hormonilor, a produselor peroxidării lipidelor, a leucotrienelor, a prostaglandinelor, a factorului agregării trombocitelor etc.);

– hipoxia progresivă, schimbările echilibrului acdo-bazic și al echilibrului electrolitic.

Un rol important în patogenia intoxicației cu SOF îl au activarea factorilor stresului, dezvoltarea hipoxiei, a șocului exotoxic, a miocardiodistrofiei toxice, afectarea SNC, a ficatului și a rinichilor, provocarea dereglărilor echilibrului hidro-mineral și ale stării acido-bazice.

Intoxicația acută cu substanțe organosferice duce la activarea sistemului simpato-adrenal (creșterea conținutului catecolaminelor în sânge și în țesuturi), activarea hipotalamică, hipofizară și a str. cortical al suprarenalelor, creșterea nivelului de ACTG, al glucocorticoizilor, al hormonului tireotrop, al tirozinei, al nucleotidelor ciclice și al aminotransferazei.

În faza terminală a stresului are loc epuizarea rezervelor catecolaminelor și a glucocorticoizilor.

Cauzele principale ale dezvoltări șocului exotoxic sunt: inhibiția parabiotică a SNC, a centrilor bulbului rahidian, inclusiv a centrului vasomotor, provocată de impulsurile nociceptive de la hiperchineziile musculare;

hipovolemia cauzată de pierderile de lichid prin transpiraţii, sialoree, poliurii, vome şi diaree.

Dezvoltarea şocului în intoxicaţie depinde şi de acumularea 5-oxitriptaminei în organism (substanţă cu acţiune vasoplegică). Inhibiţia centrului vasomotor şi hipovolemia provoacă dereglări puternice ale hemocirculaţiei.

Un rol important în patogenia intoxicaţiei cu SOF îl au dereglările metabolismului energic:

– hipoxie respiratorie, circulatorie şi tisulară;

– acidoză respiratorie (reducerea t_pO_2 şi mărirea t_p CO_2 în sânge);

– alcaloză respiratorie (reducerea t_pO_2 şi reducerea t_pCO_2 în sânge);

– acidoză metabolică (glucozemia, lactazemia, piruatemia);

– deficienţă energetică tisulară, reducerea conţinutului moleculelor de ATF şi creşterea conţinutului AMP-ului ciclic.

Afectarea oraganelor organismului la intoxicaţie poate fi provocată prin mecanismele generale ale citotoxicităţii:

– dereglarea metabolismului energetic celular;

– dereglarea homeostaziei celulare a calciului;

– activarea în ţesuturi a procesului de formare a radicalilor liberi;

– afectarea membranelor celulare;

– alterarea directă în doze mari ale toxicului a celulelor diferitor organe şi ţesuturi.

În particular, afectarea sistemului nervos central depinde de câţiva factori, dintre care:

– supraexcitarea receptorilor colinergici, care duce la neurotoxicitate primară;

– activarea mediatorilor serotoninergici, catecolaminergici, GABA-ergici şi glutamatergici; inhibiţia neuroesterazei, care duc la neurotoxicitate secundară;

– activarea mecanismelor generale ale citoxicităţii.

– Astfel sunt afectate ficatul, rinichii şi alte organe ale organismului.

Un rol marcant în patogenia intoxicaţiei acute cu SOF îl are dezvoltarea miocardiodistrofiei, care poate duce la sfârşit letal în 15–20% din cazuri de intoxicaţii grave.

Această patologie la intoxicaţie poate fi provocată prin catecolaminemie, exitarea GABA-ergică, hipoxie, acidoză, deficienţă energetică, dereglări ale metabolismului hidromineral.

Poliuria (provocată prin acţiunea saluretică a toxicului), transpiraţiile abundente, voma, diareea duc la pierderi de lichid şi dezvoltarea dereglărilor echilibrului hidromineral.

Supraexitarea receptorilor nicotinergici ai muşchilor striaţi, acţiunea colinergică la nivel subcortical, acumularea AMF-ului ciclic cauzează dezvoltarea hiperchineziilor musculare.

La intoxicaţia cu SOF are loc inhibiţia imunităţii organismului şi de aceea pot apărea suprainfecţii, îndeosebi pneumonii. Un rol important în patogenia intoxicaţiei cu SOF îl joacă hipoxia cu caracter variabil în urma bronhospasmului, bronhoreei, deprimării centrului respirator şi a musculaturii respiratorii, se dezvoltă dereglări ale ventilaţiei pulmonare, ceea ce duce la insuficienţă de O_2 în sângele arterial cu instalarea hipoxiei hipoxice. Dacă bronhospasmul apare imediat (în urma acţiunii locale a SOF), atunci după câteva minute de la pătrunderea toxicului, saturaţia cu O_2 a sângelui arterial scade.

În cazul dezvoltării convulsiilor, scăderea saturaţiei cu O_2 progresează. În urma hipotoniei şi a bradicardiei, a scăderii vitezei de circulaţie a sângelui se înrăutăţeşte microcirculaţia, apare stază, se dereglează aprovizionarea cu sânge oxigenat a ţesuturilor (se dezvoltă hipoxia circulatorie). Cu cât mai mult hipoxia respiratorie şi circilatorie progresează, cu atât mai mult se dereglează procesele bioenergetice, are loc acumularea în ţesuturi a produselor neoxigenate, se dezvoltă acidoza, iar ţesuturile îşi pierd capacitatea de a utiliza O_2 din sânge, (se instalează şi o hipoxie tisulară). Insuficienţa de O_2 ocupă un loc important în patogenia intoxicaţiilor acute cu SOF şi în cele din urmă determină gradul, consecinţele şi sfârşitul intoxicaţiei.

La baza consecinţelor tardive ale intoxicaţiilor acute stă acţiunea imunotoxică a SOF. Astfel, imunosupresia poate fi cauza dezvoltării pneumoniilor, iar iniţierea procesului autoimun şi deprimarea activităţii neuroesterazei (enzimă cu rol important în procesele metabolice ale fibrelor nervoase) cauzează neuro- şi encefalopatii.

Mecanismul acţiunii toxice

S-a demonstrat că practic toate efectele provocate la etapele iniţiale de dezvoltare a intoxicaţiilor cu SOF pot fi explicate prin hiperactivarea mecanismelor colinergice de transmitere a impulsului nervos în SNC şi SNP.

La baza acestui fenomen stă capacitatea toxicelor de a inhiba activitatea acetilcolinesterazei, de asemenea şi alte mecanisme de acţiune, în special acţiunea directă a toxicelor asupra colinoreceptorilor, prin care şi se produce efectul colinomimetic direct, mărirea sensibilităţii colinoreceptorilor la acetilcolină şi la colinomimeticele nehidrolizate (acţiune colinsensibilizantă).

Acţiunea anticolinesterazică

SOF sunt inhibitorii acetilcolinesterazei cu acţiune ireversibilă asupra centrului activ al acesteia. În urma acţiunii lor se diminuează procesul de hidroliză al acetilcolinei în sinapse. Astfel, în intoxicaţia cu SOF, cantitatea de acetilcolină în creier se măreşte semnificativ (de 3 ori), cantitatea normală fiind 2,4 µg/ţesut. Mediatorul se acumulează în fanta sinaptică şi provoacă supraexcitarea stabilă a receptorilor colinergici postsinaptici (acţiunea colinomimetică indirectă a SOF).

Din cauza excesului de acetilcolină, activarea colinoreceptorilor duce la depolarizarea membranelor postsinaptice ale celulelor enervate, care la început provoacă hiperactivitatea mecanismelor M- şi N-colinoreactive centrale şi periferice de transmitere a impulsului nervos, ca urmare a intoxicaţiilor foarte severe la blocarea transmiterii impulsului nervos preponderent în sinapsele N-colinergice. Astfel, intoxicaţia cu SOF este o intoxicaţie cu acetilcolina endogenă, care se acumulează în sânge şi ţesuturi în urma stopării hidrolizei ei de către enzima acetilcolinesterază.

Teoria anticolinesterazică este demonstrată de studiile despre existenţa paralelismului între toxicitatea SOF şi capacitatea lor de a inhiba *in vitro* activitatea fermentului, dar şi despre gradul de inhibiţie a colinesterazei în diferite organe şi gradul manifestărilor efectelor toxice.

Forma uşoară de intoxicaţie cu SOF se dezvoltă în cazul în care 40% de acetilcolinesterază (AChE) este inactivă, forma medie – 70%, forma grava – 90%. Capacitatea SOF de a acţiona asupra centrului activ al enzimei se explică prin asemănarea structurii moleculei toxicului cu structura moleculei acetilcolinei.

Unele SOF (sarin, diizopropilfluorfosfat) au aceeaşi acţiune ca şi partea complicată eterică a moleculei mediatorului, fiindcă grupul P=O este polarizat la fel ca şi grupul carbonic C=O al acetilcolinei. Alte SOF (fosforilcolina) au aceeaşi acţiune ca şi partea eterică şi cationică a acetilcolinei. Astfel, partea cationică acţionează împreună cu partea anionică a centrului activ al enzimei, care asigură orientarea toxicului spre acesta, iar partea

fosforică a moleculei toxicului reacţionează dinamic cu centrul activ al esterazei. În ambele cazuri, acţiunea SOF împreună cu centrul activ al acetilcolinesterazei duce la formarea legăturilor covalente (strânse) între atomul fosforului şi radicalul hidroxil al serinei, care intră în structura particulei esterazice a centrului activ al colinesterazei, provocând fosforilarea acestuia.

Cu cât mai mult SOF se aseamănă structural cu acetilcolina, cu atât mai mult se măreşte activitatea şi toxicitatea antiacetilcolinesterazică. Deosebirea principală dintre legătura AChE şi acetilcolină constă în faptul că reacţia de decarboxilare a centrului activ după hidroliza acetilcolinei are loc practic momentan şi enzima îşi recapătă proprietatea de a acţiona cu substratul, iar defosforilarea decurge lent. Trebuie de menţionat faptul că legătura dintre SOF şi AChE poate să se distrugă spontan („reactivare spontană"), cu ajutorul unor substanţe introduse intoxicatului (reactivatori AChE), cu timpul devenind ireversibilă, deci incapabilă să se distrugă spontan şi cu ajutorul diferitor preparate.

Procesul de transformare a colinesterazei fosforilate din prima fază, în care reactivarea AChE este posibilă în forma de reactivare imposibilă a fazei secundare se numeşte „îmbătrânire" a fosforilcoliesterazei. Viteza de „reactivare spontană" a AChE, ca şi „îmbătrânirea" fosforilcolinesterazei, depinde de structura SOF şi îndeosebi de structura radicalilor alchili ai atomului de fosfor. Cu cât radicalii sunt mai grei, cu atât viteza de „reactivare spontană" este mai mică şi viteza „îmbătrânirii" legăturii SOF-AchE – mai mare. De aceea AChE, inhibată de VX (R-OC2H5), îmbătrâneşte foarte lent, de sarin R-OCH(CH3)2 – timp de câteva ore, de soman R-OCHCH3C(CH3)3 – în câteva minute. „Îmbătrânirea" se produce din cauza înlăturării radicalilor alchili de la atomul de fosfor legat de centrul activ al enzimei. Totodată, se modifică conformaţia proteică a enzimei, care probabil, influenţează „îmbătrânirea" cu diferite viteze ale colinesterazei fosforilizate cu una şi aceeaşi substanţă toxică la diferite animale experimentale. În prezent s-au depistat compuşi, care sunt capabili de a se uni cu partea SOF legată de enzimă, de a provoca disocierea moleculei enzimatice şi de a restabili activitatea enzimatică. Dintre aceşti compuşi fac parte hidroxilamina, acizii hidroxamici, oximele. Aceste substanţe se numesc reactivatori ai colinesterazei.

Introducerea la timp a preparatelor cu capacitatea de reactivare a colinesterazei reduce semnificativ severitatea procesului toxic, care confirmă

faptul că teoria acțiunii anticolinesterazice a SOF este justă. Chiar și acetilcolinesteraza fosforilizată de VX, care „îmbătrânește" cu viteza minimă și are reactivare spontană, relativ mai rapidă, se defosforilează timp de câteva zile. Iată de ce SOF se numesc inhibitori ireversibili ai colinesterazei. *In vitro*, capacitatea SOF de a inhiba AChE se micșorează, prin creșterea concentrației substratului natural al enzimei acetilcolinei în mediul incubațional. De aceea, SOF se mai numesc și inhibitori competitivi ai AChE. Pentru centrul activ al enzimei, SOF concurează nu doar cu acetilcolina, dar și cu inhibitorii ei din alte clase, cum ar fi: carbamații. Aceștia provoacă legarea reversibilă de centrul activ al AChE, de aceea se numesc inhibitori reversibili. S-a constatat faptul că în reacțiile *in vitro* și *in vivo*, inhibitorii reversibili ai AChE, așa ca prozerina și galantamina, protejează colinesteraza să nu fie fosforilată de SOF și previn acțiunea acestor toxice asupra organelor și sistemelor de organe, prin aceasta preîntâmpinând dezvoltarea intoxicației. Din această cauză, aceste preparate se utilizează în practica clinică ca antidoturi de profilaxie. Activitatea anticolinesterezică se depistează nu numai în structurile sinaptice, dar și în sânge. Trebuie de menționat faptul că în membrana eritrocitelor se găsește acetilcolinesteraza identică cu enzima din țesutul nervos, iar în plasmă – butirilcolinesteraza, care se deosebește de AChE prin activitatea mai mare față de colină și acizii grași cu masa moleculară mai mare decât cea a acetatului. SOF inactivează ambele tipuri de colinesterază sanguină. Gradul inactivării enzimelor în aceste substraturi este direct proporțional cu gradul inactivării acetilcolinesterazei sinaptice. Acest fenomen se utilizează în diagnosticul intoxicațiilor cu SOF, de asemenea, pentru verificarea nivelului intoxicației. Deci, pentru a aprecia gradul de inhibiție a colinesterazei sinaptice se poate examina activitatea colinesterazei din membranele eritrocitare, separate prin metoda de centrifugare.

Capacitatea SOF de a inhiba colinesteraza se folosește și pentru depistarea SOF în apă, produse alimentare (metoda biochimică de depistare).

Acțiunea asupra colinoreceptorilor

Deoarece colinoreceptorii și colinesteraza sunt adaptați la unul și același neuromediator, inhibitorii colinesterazei acționează și asupra colinoreceptorilor. Blocul transmiterii impulsului neuromuscular în timpul intoxicațiilor grave cu SOF este legat nu numai cu micșorarea concentrației de acetilcolină, dar și cu activarea directă a sinapsei neuromusculare.

Efectuând un experiment pe un preparat neuromuscular, în timpul intoxicaţei grave a unui animal, în mediul de incubaţie s-a introdus o doză suficientă de SOF, astfel s-a instalat un bloc complet al transmiterii impulsului nervos la muşchi. Dar peste un timp, în urma inhibiţiei totale a colinesterazei, s-a determinat restabilirea conductibilităţii neuromusculare în sinapse. Sensibilizarea colinoreceptorilor de către sarin şi alte preparate SOF sau revenirea blocului poate fi obţinută dacă în mediul de incubaţie se introduce o nouă doză de SOF. Acţiunea de sensibilizare a colinoreceptorilor de către sarin şi alte toxice SOF se manifestă prin mărirea semnificativă a sensibilităţii animalelor intoxicate faţă de colinomimetice, care pot fi hidrolizate cu AChE (nicotina, arecolina etc.).

S-a stabilit că sensibilizarea la M-colinomimetice (arecolina) se păstrează semnificativ mai mult decât la N-colinomimetice (nicotina). Probabil, această diferenţiere este legată de particularităţile de transmitere a impulsului nervos în sinapsele M- şi N-sensibile. Restabilirea transmiterii normale a impulsului neuromuscular la persoanele care au suportat intoxicaţia cu SOF se realizează în urma proceselor lente de defosforilare a AChE („reactivare spontană"), a sintetizării în pericarionul celulelor nervoase de novo a AChE şi transportarea ei la terminaţiile nervoase, a reducerii conţinutului de acetilcolină în fanta sinaptică şi a desensibilizării colinoreceptorilor (reducerea sensibilităţii faţă de acetilcolină).

Protecţia efectivului trupelor armate de afectarea cu SOF de luptă

Protecţia efectivului de toxicele organofosforice include măsuri de protecţie colectivă şi individuală. Pentru protecţia individuală se foloseşte masca antigaz şi mijloacele de protecţie a pielii, se efectuează decontaminarea porţiunilor tegumentelor contaminate şi se administrează preparate medicale, care măresc rezistenţa organismului la doze letale de organofosforice. Conform datelor literaturii toxicologice militare (R.Gille,1971), dacă aplicarea măştii antigaz întârzie cu 0,5 min. după ofensiva chimică, la 70% din efectiv se provoacă afectări, iar dacă întârzie cu 2 min, pierderile sanitare vor fi 95% şi numai pregătirea mijloacelor de protecţie individuală pentru aplicarea imediată (până la ofensiva chimică) poate stopa afectarea militarilor. Dar şi în aceste cazuri, pierderile sanitare vor constitui de la 6 până la 12% din cauza utilizării incorecte a mijloacelor de protecţie. De aceea, pentru profilaxia şi protecţia de toxicele organofosforice de luptă se folosesc mijloacele medicale de protecţie: receptura universală de de-

contaminare chimică din coleta individuală antichimică şi administrarea antidoturilor de profilaxie a intoxicaţiei cu SOF din trusa farmaceutică individuală.

Efectuarea tratării sanitare parţiale (decontaminarea externă parţială) în primele 3–5 minute după contaminare preîntâmpină resorbţia unei doze mari de toxic, capabilă să provoace moartea afectatului. Dacă pe piele nimereşte o picătură mică de toxic (30 mkm), este greu să fie observată, de aceea, toate porţiunile neacoperite ale pielii trebuie prelucrate cu soluţia pentru decontaminarea chimică. Efectuarea la timp a tratării sanitare parţiale reduce pierderile sanitare după aplicarea toxicelor organofosforice de 3 ori (R. Gille,1971).

După ieşirea din focarul de afectare cu SOF se efectuează tratarea sanitară parţială suplimentar. Măştile antigaz se scot doar după decontaminarea îmbrăcămintei sau schimbarea acesteia. Pentru mărirea rezistenţei organismului faţă de toxicele organofosforice, înainte cu 30–40 min. de ofensiva chimică sau de intrare în focarul contaminat, după comanda comandantului, efectivul trebuie să administreze 2 pastile de preparat de prevenţie a intoxicaţiei cu SOF (P-6 sau P-10). Termenul de protecţie a preparatului este de 12 ore.

Principiile terapiei cu antidoturi şi de prevenţie a intoxicaţiei cu toxice organofosforice. Acordarea ajutorului medical şi mijloacele de protecţie medicală

Tabelul 20

Principiile de bază de prevenţie şi terapie a intoxicaţiei cu toxice organofosforice de luptă

Principiul de acţiune	**Remediile de protecţie medicală şi măsurile de acordarea ajutorului medical**
1. Utilizarea colinoliticelor pentru protecţia colinoreceptorilor de acţiunea concentraţiilor mari de acetilcolină	Atropina, benactizina şi alte colinolitice care acţionează asupra M- şi N-colinoreceptorilor şi cuplează porţiunile excitate ale sistemului nervos colinergic şi altele
2. Reactivarea colinesterazei inhibată de SOF	Dipiroxima, 2-PAM, 2-PAS, toxogonina, HGG-12, -22, -42
3. Protecţia centrelor active ale colinesterazei de reacţionare cu SOF	Galantamina, piridostigmina şi alţi inhibitori reversibili ai colinesterazei

continuare

4. Contracararea convulsiilor	Diazepam şi alte anticonvulsivante
5. Contracararea hipoxiei	Ventilaţia artificială, oxigenoterapia
6. Accelerarea vitezei de hidroliză enzimatică şi a altor procese de eliminare a SOF din acţiunea de provocare a intoxicaţiei la stadiul de transport către ţintele biologice	Benzonal şi alţi inductori enzimatici ai ficatului, sângelui şi ai altor organe interne
7. Accelerarea eliminării SOF din circuit	Hemoperfuzia, hemodializa şi alte metode
8. Protecţia imunochimică	Antigenele specifice care conţin în grupele haptenice rămăşiţe de molecule de SOF, capabile să provoace producerea anticorpilor
9. Reducerea sintetizării acetilcolinei	Hemicolina şi alţi compuşi
10. Antidoturile cu acţiune diferită şi utilizarea acestora	Reactivatorii de tip HGG şi alte antidoturi cu acţiune diferită, recepturi de antidoturi, terapie simptomatică

Mijloacele etiotrope (antidoturile)

Elaborarea mijloacelor etiotrope de protecţie (antidoturile de protecţie a intoxicaţiilor cu SOF) a început după al II-lea Război Mondial şi se efectuează şi în prezent.

Direcţiile de studiere a elaborării mijloacelor medicale de protecţie sunt reprezentate în tabelul 21.

Tabelul 21

Direcţiile de bază de elaborare a mijloacelor de protecţie medicală de substanţe organofosforice (după C. H. Голиков, 1972)

Direcţia de elaborare a mijloacelor	Preparatele
Protecţia colinoreceptorilor	Mijloace colinolitice
Reactivarea colinesterazei	Oxime
Protecţia colinesterazei de inhibiţia ireversibilă cu SOF	Inhibitorii reversibili ai colinesterazei
Neutralizarea SOF	Oxime, anticorpi specifici
Accelerarea metabolismului SOF	Inductori ai enzimelor microzomale
Compensarea colinesterazei	Preparate ale colinesterazei purificate
Inhibiţia sintezei şi eliminării acetilcolinei	Derivaţi ai difenilglicolaţilor hemicolinici

Colinoliticele ca antidoturi ale SOF

După cum se ştie, substanţele cu diferite structuri au capacitate diferită de a penetra bariera hematoencefalică. De aceea, colinoliticele se divizează în colinolitice centrale (penetrează bine bariera hematoencefalică: amizil, tropacina etc.) şi periferice (nu penetrează prin bariera hematoencefalică). Afinitatea substanţelor în diferite structuri faţă de diverse tipuri de receptori se deosebeşte.

Conform acestui indice, preparatele anticolinergice se divizează în:

– M-colinolitice (atropina, scopolamina şi metacina);

– N-colinolitice (pentamina, benzohexonii, mecamilamina etc.).

Colinoliticele (remedii anticolinergice) sunt antagonişti fiziologici ai toxicelor organofosforice cu acţiune asupra sinapselor colinergice. Ele fac legătură cu receptorii postsinaptici, protejându-i de hiperactivarea cu acetilcolină, care se acumulează în exces în fanta sinaptică.

Inhibiţia acetilcolinesterazei, care se dezvoltă în intoxicaţiile cu compuşi organofosforici, duce la acumularea mediatorului în sinapsele colinergice de toate tipurile: centrale şi periferice, sensibile la muscarină şi nicotină, de aceea în intoxicaţiile organofosforice a fost studiată activitatea colinoliticelor din diverse grupe, pentru a le folosi cu scop de protecţie (S.V. Anicicov, S. N. Golocov, M. I. Mihelison, N. V. Savateev etc.).

În urma unor cercetări de mai mulţi ani s-au constatat un şir de legităţi.

1. Niciunul dintre reprezentanţii diferitor grupe de colinolitice nu este un antagonist complex al SOF, deoarece numai un anumit tip de colinolitice înlătură efectele iniţiale de excitare doar a receptorilor de acest tip.

2. Sensibilitatea pacienţilor intoxicaţi cu SOF la colinolitice scade brusc şi pentru a primi efectul de antidot, preparatele trebuie administrate în doze, care depăşesc cu mult doza farmaceutică.

3. Durata de acţiune a colinoliticelor în organism (blocarea M- şi N-colinoreceptorilor) nu este îndelungată şi în urma intoxicaţiei severe cu SOF este încă mai scurtă şi, de regulă, durează aproximativ 1–3 ore. De aceea, în intoxicaţiile cu SOF este necesară administrarea repetată a colinoliticelor.

4. Cel mai evident efect poate fi obţinut la folosirea cât mai precoce a complexului colinolitic, care este capabil să se lege cu toate tipurile de receptori M-, N-colinolitici, centrali şi periferici. Însă simptomatica condiţionată de excitarea M-colinoreceptorilor se menţine timp îndelungat

(zile), iar dereglările legate de activitatea N-colinoreceptorilor se determină comparativ în timp scurt (ore), de aceea în funcţie de dezvoltarea procesului toxic, eficacitatea N-colinoliticelor repede se reduce şi necesitatea administrării acestora dispare.

5. La administrarea precoce a colinoliticelor din diferite grupe o activitate mai mare s-a determinat la colinoliticele centrale (amizina, scopolamina, ciclodolul). La periferie, activitatea acestor preparate este mai puţin pronunţată, deoarece în cazul intoxicaţiilor mereu există necesitatea administrării repetate a preparatelor şi pentru ameliorarea efectelor periferice, trebuie de ţinut cont de faptul că colinoliticele centrale pot provoca efecte adverse asupra SNC. Din aceasta cauză, la elaborarea antidoturilor de profilaxie, prioritate li se dă colinoliticelor cu acţiune centrală, iar la elaborarea antidoturilor curative – colinoliticelor cu acţiune periferică.

Principiile enumerate mai sus au permis elaborarea unei tactici de administrare a colinoliticelor în cazul afectării cu SOF. În componenţa mijloacelor de profilaxie şi mijloacelor de prim ajutor, indicate în cazul apariţiei primelor semne de intoxicaţie, acestea sunt componente de importanţă majoră a recepturilor corespunzătoare, iar pentru tratamentul afecţiunilor se folosesc ca preparate independente. De mult timp, preparatul destinat pentru tratamentul intoxicaţiilor cu SOF este *atropina*. Acest preparat a fost propus după câteva săptămâni de la sfârşitul celui de-al Doilea Război Mondial şi capturarea arsenalului chimic al armatei germane. Fiind M-colinolitic cu efect prioritar periferic, atropina, înlătură unele manifestări ale intoxicaţiei, cum ar fi: bronhospasm, bronhoree, bradicardie, greaţă, vomă, dureri în abdomen, diaree, hipersalivaţie. Însă atropina nu protejează receptorii nicotinici de efectul toxic al SOF şi eventual nu înlătură efectele legate cu hiperexcitarea neuronilor ganglionilor simpatici (dereglările hemodinamicii etc.), a sinapselor neuromusculare (fasciculaţii, paralizii musculare). Atropina are o activitate anticonvulsivă redusă.

Doza şi schema administrării atropinei se calculează conform următoarelor indicaţii clinice.

Pentru înlăturarea efectelor locale ale SOF pe organul vederii (spasm acomodativ), în sacul conjuctival se picură câteva picături de preparat (0,1%).

În cazul unei *intoxicaţii uşoare,* preparatul se administrează intramuscular, în doza de 2 mg. În caz de necesitate (păstrarea sau apariţia repetată

a simptomelor), injecţiile se repetă la fiecare 30 minute, până la apariţia simptomelor unei supraatropinizări uşoare (xerodermie, încetarea salivării, dilatarea pupilei, creşterea frecvenţei pulsului).

În cazul unei *intoxicaţii de gravitate medie*, atropina se administrează intramuscular câte 4 mg, apoi la fiecare 10 minute câte 2 mg, până la dispariţia completă a simptomaticii şi apariţia simptomelor unei supraatropinizări uşoare. În unele cazuri de intoxicaţii, pacienţii necesită să li se administreze preparatul dat timp de 48 de ore.

În cazul *intoxicaţiilor grave* cu SOF, acest preparat se administrează intravenos, câte 4–6 mg, apoi la fiecare 5–10 minute, injecţia se repetă în doza de 2 mg. Conform datelor existente, în primele zile poate apărea necesitatea administrării până la 100 mg şi mai mult a preparatului.

Administrarea atropinei în doze mari cauzează prescrierea eronată a preparatului persoanelor neintoxicate (diagnoză greşită, panică). În aceste cazuri se dezvoltă semiotica intoxicaţiei cu antidot: hiperemia pielii, xerostomie, sete, midriază, înrăutăţirea vederii în apropiere (paraliza acomodaţiei), tahicardie, vertij, dezorientare, halucinaţii. Dacă organismul unui om sănătos nu tolerează atropina, preparatul nu poate fi utilizat ca mijloc de protecţie individuală şi din acest motiv nu poate fi dat militarului la mână.

Încă un pericol este administrarea atropinei intoxicatului în stare gravă în urma hipoxiei pronunţate. În acest caz, sensibilitatea miocardică crescută la influenţa simpatomimeticelor poate deveni cauza fibrilaţiei ventriculare fatale, prin blocarea de către atropină a terminaţiilor nervoase ale nervului vag. Pentru a preîntâmpina această consecinţă fatală, înainte de administrarea preparatului trebuie efectuate toate măsurile de contracarare a hipoxiei.

Pe lângă atropină, capacitatea de antidot o mai posedă şi alte colinolitice, în special cele cu acţiune pronunţată asupra SNC. Tipurile de preparate şi acţiunea lor ca antidot în intoxicaţiile cu SOF sunt indicate în tabelul 22.

Pe lângă colinoliticele clasice, efecte anticolinergice centrale şi periferice pronunţate posedă şi preparatele din alte grupe farmaceutice: unele neuroleptice, antidepresive, în special derivatele tioxantenei (cloprotixen) şi a fenotiazinei (aminazina, fluoracizina). Fluoracizina este un component al antidoturilor de profilaxie a SOF (P-6, P-10M). Unele miorelaxante

(N-colinolitice), de exemplu, mecamilamina, potențează eficiența recepturii de profilaxie a intoxicației cu SOF, în care intră M-colinoliticele și inhibitorii reversibili ai colinesterazei.

Tabelul 22

Preparatele colinolitice recomandate pentru acordarea ajutorului medical urgent afectaților cu toxice organofosforice (după С. Н. Локтионов, 1970)

Denumirea preparatului	Acțiunea preparatului	Doza inițială
Atropina (fiole)	M-colinolitică	2,0 ml de 0,1%, i/m, i/v
Amizilul (pulbere, comprimate)	M-colinolitică	1–2 mg, enteral
Metacina (comprimate, fiole)	M-colinolitică	2–5 mg, enteral 0,5–1,0 ml soluție de 0,1%, subcutan, i/v
Scopolamina (soluție)	M-colinolitică	1,0 ml soluție de 0,05%, subcutanat
Aprofenul (comprimate, fiole)	M-, N-colinolitică	0,25 mg, enteral 0,5–1,0 ml soluție de 1%, subcutan, i/m
Arpenalul (comprimate, fiole)	M-colinolitică Ganglioblocante	50 mg, enteral 1,0–2,0 ml soluție de 1%, subcutan, i/m
Tropacina (comprimate)	M-colinolitică Ganglioblocante	10–12,5 mg, enteral
Benzohexona (comprimate, fiole)	Ganglioblocantă	100–250 mg, enteral 1,0–2,0 ml soluție de 2%, subcutan, i/m
Pentamina (fiole)	Ganglioblocantă	1,0 ml soluție de 5%, i/m

Reactivatorii colinesterazei

Restabilirea activității catalitice a colinesterazei, inhibată de SOF, se determină ca un proces de reactivare a colinesterazei. Preparatele farmaceutice capabile să accelereze acest proces se numesc reactivatori ai colinesterazei și sunt antagoniști biochimici ai SOF. Prima substanță asupra căreia a fost demonstrată capacitatea de reactivare a fost hidroxilamina (Wilson, 1951), apoi au urmat derivații acidului hidroxamic și, în calitate

de mijloace de acordare a ajutorului medical afectaţilor cu SOF, au fost propuse oximele – preparate mai puţin toxice şi cu efect mai pronunţat, care conţin în moleculă grupul oximic (-HC=N-OH). Cei mai cunoscuţi reactivatori ai colinesterazei sunt pralidoxima (2-PAM), dipiroxima (TMB-4) şi toxogonina (LUH-6). Mecanismul biochimic de reactivare a colinesterazei este legat cu acţiunea asupra fosforilcolinesterazei, prin distrugerea legăturii covalente între atomul de fosfor al SOF şi oxigenul serinului din centrul activ al colinesterazei, în urma acestui proces are loc formarea unui nou compus (oxima fosforilată), enzima fiind eliberată. Procesul de reactivare a colinesterazei inhibate se caracterizează prin doi indici: viteza de reactivare (cantitatea de enzimă eliberată într-o unitate de timp) şi nivelul de reactivare (cantitatea maximală de enzimă defosforilată), care poate fi obţinut prelucrând fosforilcolinesteraza cu reactivatorul. Aceste caracteristici depind de structura SOF şi a reactivatorului şi de timpul trecut de la momentul reacţionării SOF cu centrul activ al colinesterazei. De exemplu, viteza reactivării colinesterazei eritrocitelor omului, inhibată cu sarin sub influenţa preparatului 2-PAM, este de 10 ori mai mare decât cea a colinesterazei, inhibată cu DFF. Fenomenul poate fi cauzat de influenţa factorilor spaţio-structurali sterinici. Astfel, la reactivarea colinesterazei, inhibată cu substanţa care are radicali alchilici puternic poziţionaţi (DFF), formarea legăturilor dintre atomul de fosfor şi oxigenul grupei oximice este mai dificilă, dar fără de aceasta, reactivarea este imposibilă.

Dintre toţi reactivatorii cunoscuţi, compuşii bispiridinici au o activitate mai mare (conţin două inele piridinice în moleculă): TMB-4, toxogonina etc. Activitatea slabă de reactivare şi respectiv antidotică, necătând la penetrarea bună prin bariera hematoencefalică, o au şi reactivatorii care nu conţin în molecule radicali piridinici ai azotului tetravalent: diacetilaminoxima (DAM-oxima), izonitrozina etc. După cum s-a demonstrat anterior, colinesterazele inhibate de SOF, cu timpul devin rezistente la acţiunea reactivatorilor. Acest fenomen a fost denumit de „îmbătrânirea" fosforilcolinesterazei. De aceea, efectul de reactivare a oximelor poate fi considerat eficient în condiţiile de aplicare în prima fază de inhibare (reversibilă) a AChE, durata căreia, în funcţie de structura SOF, este diferită (minute-ore). Una dintre cele mai rezistente preparate la reactivare este fosforilcolinesteraza formată de soman, care rapid „îmbătrâneşte".

În afară de defosforilare a colinesterazei şi restabilirea activităţii ei, reactivatorii sunt capabili să deblocheze (desensibilizeze) colinoreceptorii,

să restabilească funcţia lor şi să distrugă SOF liber circulante în sânge. Acţiunea de deblocare a reactivatorului a fost amănunţit studiată pe sinapsele neuromusculare.

S-a demonstrat că prin intervenţia cu preparatele oximice (2 PAM, TMB-4) se poate debloca transmiterea impulsului din sinapsa neuromusculară a diafragmei şobolanului, provocat de soman sau metilfluorfosforilcolină. Acest fapt nu poate fi explicat prin reactivarea colinesterazei, deoarece aceste toxice fosforilizează colinesteraza practic ireversibil.

Acţiunea de desensibilizare a oximelor se demonstrează prin capacitatea de a reduce sensibilizarea mărită a N-colinoreceptorilor (SNC, ganglionilor vegetativi) la colinomimetice, care nu se hidrolizează cu colinesteraza. Se presupune că acţiunea de deblocare şi de desensibilizare a oximelor asupra N-colinoreceptorilor se realizează în urma scindării complexului SOF-colinoreceptor.

Unele oxime (2 PAM, TMB-4) au activitate N-colinolitică (acţiune curarizantă), efect care, de asemenea, joacă un rol important în capacitatea de a înlătura blocul neuromuscular.

Unul dintre mecanismele de acţiune protectivă a reactivatorilor AChE este legat cu neutralizarea directă (distrugerea) a toxicului liber circulant în sânge. Esenţa fenomenului constă în aceea că oximele formează o legătură cu atomul de fosfor al SOF, substituind grupa mobilă din molecula toxicului. În urma acestei reacţionări a reactivatorului cu SOF, între toxic şi oximă se formează un complex, care disociând eliberează un compus inactiv. Însă în unele cazuri, viteza de disociere a produsului format după reacţionarea oximelor cu SOF este mică. De aceea, în organism se acumulează o substanţă, care uneori are o toxicitate înaltă. Acest fapt trebuie luat în consideraţie şi în practica acordării ajutorului medical afectaţilor, de aceea nu se vor utiliza doze mari, neadecvate de oxime.

În ultimul timp au apărut informaţii despre capacitatea reactivatorilor colinesterazei de a restabili activitatea carboxilesterazei sângelui şi a ţesuturilor, care este importantă, deoarece în cazul intoxicaţiilor cu SOF, acest fenomen joacă un rol semnificativ în procesul de detoxifiere.

Sub influenţa reactivatorilor colinesterazei, la afectaţi se restabileşte conştiinţa, se reduc manifestările bronhospasmului, spasmul intenstinal, se micşorează sau dispar fibrilaţiile musculare, dispare slăbiciunea musculară, se normalizează funcţia neuromusculară a sinapselor, se restabileşte acti-

vitatea muşchilor respiratori, care duce la micşorarea hipoxiei. Rezultatele studiilor despre mecanismele de acţiune antidotică a oximelor determină tactica utilizării lor în practică.

Necesitatea utilizării timpurii a oximelor este determinată de introducerea reactivatorilor colinesterazei în componenţa antidoturilor de prim ajutor (AL-85). Ca antidoturi curative, reactivatorii colinesterazei se folosesc în intoxicaţiile cu SOF de severitate medie şi gravă.

Experienţele pe animale au demonstrat că concentraţia minimă de acţiune a praldoximei (2PAM) în sânge este 4 mg/ml. Administrarea intravenoasă a preparatului cu viteza de 500 ml/oră asigură menţinerea în serul sanguin a concentraţiei de 15 mg/ml.

Pentru obţinerea concentraţiei de acţiune a preparatului în sânge şi ţesuturi la om şi menţinerea ei la acest nivel, în perioada de timp necesară (lângă 1,5 ore), se recomandă injectări repetate i/m sau i/v, câte 500–2000 mg de praldoximă (2-PAM) sau 150–250 mg de dipiroximă (TMB-4), peste fiecare 20 de minute. În caz de necesitate, injectarea se poate repeta peste 4–6 ore de la prima inoculare. Este posibilă şi administrarea preparatelor în perfuzie, în dozele arătate mai sus, cu viteza: 2-PAM-100 mg/min., TMB-4 – 2,5 mg/min.

Administrarea în doze mai mari şi administrarea cu o frecvenţă mai mare a oximelor nu sunt juste şi pot provoca complicaţii, legate de capacitatea preparatelor de a forma cu toxicul complexe rezistente, toxice, precum şi de acţiunea miorelaxantă a preparatelor.

În tratamentul intoxicaţiilor cu SOF, reactivatorii colinesterazei se administrează în asociere cu colinoliticele. La efectuarea experimentelor s-a stabilit că în cazul administrării atropinei sau a altor colinolitice (amizil, pentafen) împreună cu oximele se urmăreşte efectul de potenţare a preparatelor. Aceasta se manifestă prin mărirea puterii de antidot şi prin accelerarea restabilirii funcţiilor dereglate.

La dotarea armatei din SUA, s-a obţinut reactivatorul colinesterazei (2PAM). În situaţii extremale, fiecărui militar i se acordă 3 autoinjectori cu praldoximă, a câte 600 mg de preparat la fiecare autoinjector. Preparatul se recomandă să fie administrat la apariţia primelor semne de intoxicaţie.

În Rusia a fost elaborat preparatul bispiridinoxima, care are o capacitate mare de reactivare.

În ultimul timp, conform datelor literaturii toxicologice militare, au apărut informaţii despre elaborarea reactivatorilor de tip nou, care au o

eficienţă înaltă de reactivare a colinesterazei din compusul fosforilcolinesteraza (HGG-12,HGG-22,HGG-42). Structura acestor compuşi este asemănătoare cu cea a substanţei TMB-4 – preparat cu capacitatea de reactivare a colinesterazei şi în intoxicaţiile cu sarin. Probabil, acţiunea acestor substanţe este legată nu doar cu efectul de reactivare a colinesterazei.

Inhibitorii reversibili ai colinesterazei

În anul 1946, Coster a demonstrat că administrarea preventivă a fizostigminei semnificativ măreşte rezistenţa animalelor experimentate faţă de DFF, iar Kelle, în acelaşi an, a legat acest efect cu acţiunea preparatului de protecţie a centrului activ al AChE de acţiunea toxicului. Astfel, s-a început studierea încă a unei grupe de antagonişti ai SOF – inhibitorii reversibili ai AChE. Aceste substanţe, de regulă, sunt derivaţi ai acidului carbamic (NH_2COOH) şi, de aceea se numesc *carbamaţi.*

În prezent s-a stabilit că administrarea preventivă, cu scopul de profilaxie, a inhibitorilor reversibili ai AChE, cum sunt cei penetrabili prin bariera hematoencefalică (fiziostigmina, galantamina, aminostigmina) şi cei nepenentrabili (piridostigmina) asigură protejarea animalelor experimentale de toxicele organofosforice cu toxicitate înaltă.

Structural, aceste substanţe se aseamănă cu substratul natural enzimaacetilcolina, dar partea cationică, precum şi partea acidică a moleculei inhibitorului au masa moleculară mai mare decât fragmentele corespunzătoare ale substratului. De aceea se realizează o fixare relativ dură a substanţelor pe centrul activ al enzimei (carbamilizarea centrului activ), care stă la baza inhibiţiei ei.

Complexul dintre enzimă şi inhibitor rapid disociază (în timp de 6 ore), de aceea, carbamaţii au primit denumirea de inhibitori competitivi reversibili ai AChE.

Tocmai reversibilitatea îi deosebeşte pe aceştia de SOF. Efectul profilactic al inhibitorilor reversibili ai AChE la acţiunea SOF se urmăreşte în cazul administrării preparatelor în doze, care inhibă doar 40% din colinesterază. Astfel, SOF, care au nimerit în organism, cu un grad semnificativ mic, nu inhibă activitatea colinesterazei, fiindcă centrele active ale AChE în momentul acţiunii toxicului sunt protejate de inhibitorii reversibili şi acetilcolina acumulată în fanta sinaptică.

Prin urmare, SOF se distrug rapid în organism, iar inhibitorul reversibil al AChE disociază de centrul activ al enzimei şi activitatea ei se restabileşte.

Totodată, mărirea nivelului de acetilcolină în ţesuturile protejate nu este aşa de pronunţată. În urma intoxicaţiei grave cu soman, conţinutul mărit al acetilcolinei la şobolan se determină timp de 6 ore.

La administrarea preventivă a antidoturilor de profilaxie (fiziostigmina), nivelul acetilcolinei se normalizează peste 30 min.

Omul suportă o inhibiţie de AChE cu preparate de inhibiţie reversibilă fără simptome.

Pentru prevenirea dezvoltării efectelor adverse, legate de inhibiţia AChE cu inhibitorii reversibili ai enzimei şi protecţia colinoreceptorilor, în componenţa antidoturilor de profilaxie intră şi preparatele colinolitice.

În SUA, ca preparat de profilaxie în intoxicaţiile cu SOF, este inhibitorul reversibil, nepenetrabil prin bariera hematoencefalică – piridostigmina. Preparatul se administrează în pastile, în doza de 30 mg, *per os*. Durata acţiunii de protecţie este de 6–8 ore.

În Rusia, în receptura de profilaxie intră aminostigmina, care penetrează bariera hematoencefalică, care protejează atât sinapsele colinergice centrale, cât şi cele periferice.

Inductorii enzimelor microzomale

Metabolizarea SOF în organism are loc prin implicarea enzimelor microzomale, cu formarea metaboliţilor netoxici. Ştiind aceasta, în anii' 60 ai secolului trecut, a fost propusă utilizarea în scop de profilaxie, a substanţelor capabile să activeze grupul de enzime microzomale, pentru a accelera biotransformarea toxicelor în metaboliţi netoxici.

Aceste preparate au primit denumirea de inductori enzimatici (Рыболовлев Р. С.; Линюгев М. Н. etc.). Mult timp, cel mai bun a fost considerat benzonalul (derivat al acidului barbituric), care nu avea acţiune somniferă şi nu reducea capacitatea de muncă a militarilor. Substanţa se recomanda să fie administrată timp de 48 de ore, după ce rezistenţa organismului la acţiunea SOF (după datele experimentale) se măreşte de 1,5 ori mai mult. În prezent, această grupă de preparate de profilaxie este mai puţin utilizată, deoarece în situaţii excepţionale, cauza afectării omului poate fi nu numai SOF, dar şi alte toxice, unele dintre care sub influenţa inductorilor enzimatici, în procesul metabolizării, îşi măresc toxicitatea.

Alte preparate etiotrope

Protecţia imunochimică

Prin studierea preparatelor cu alte mecanisme de antagonism al SOF s-a demonstrat eficienţa slabă sau suportarea grea de către animale a acestora şi de aceea nu sunt utilizate în practica medico-militară.

Probabilitatea creării mijloacelor de imunoprofilaxie s-a studiat mai amănunţit în ultimii ani ai secolului XX, în SUA şi alte ţări au fost efectuate lucrări în privinţa protecţiei imunochimice faţă de SOF (Scteinberger G.). În calitate de antigeni s-au folosit proteine specifice purificate, care conţineau, după modificarea chimică, în calitate de grupe haptenice, rămăşiţe de SOF. În laboratorul Scteinberger, animalele pe care s-au efectuat experimentele (iepuri) li se introducea un antigen – o proteină purificată (hemocianină), care conţine o cantitate mare de rămăşiţe de SOF, anexate preventiv către rămăşiţile tirozinei. Antigenii, care conţin, în grupele haptenice rămăşiţe de E-600, au fost introduşi animalelor de 3–4 ori, cu un interval de o lună. Aceasta a provocat apariţia, la animale, în sânge şi în ţesuturi, a anticorpilor specifici către SOF, concentraţia cărora cu timpul creşte. În urma imunizării, peste 4 luni, introducerea la animale folosite în experimente a 3-4 DL_{50} de E-600 nu a provocat intoxicaţii. În acest laborator au fost obţinuţi anticorpi şi de către SOF (sarin).

Teoretic, un astfel de experiment, poate fi folosit pentru oricare toxic, în baza căruia poate fi sintetizat un antigen complex (toxic sau un fragment al acestuia, legat cu grupa imunogenă cu masa moleculară mare).

Însă în practică probabilitatea utilizării în scopurile curative şi de profilaxie a intoxicaţiei anticorpilor este limitată semnificativ (inclusiv şi a celor monoclonali).

Reducerea sintetizării acetilcolinei

Studierea probabilităţii utilizării substanţelor care reduc sintetizarea acetilcolinei şi a concentraţiei acesteia, în fanta sinaptică s-a început demult timp. În acest scop, s-au studiat hemicolinii şi alte preparate asemănătoare, care sunt inhibitori ai colinacetilazei – enzimă, care catalizează sintetizarea acetilcolinei în neuroni.

Însă, nu s-a obţinut o efecienţă pronunţată. În ultimul timp, în literatură au apărut date despre utilizarea analogilor hemicolinei în particular (acetilsecohemicolinei, care de asemenea este un inhibitor al colinacetilazei). S-au studiat şi preparate care micşorează captarea acetilcolinei şi a produselor ei de hidrolizare din fanta sinaptică în placheta sinaptică, deci a preparatelor, care conţin rămăşiţe hinuclidinice: N-alil-3-hinuclidinol. În experienţele efectuate pe animale, exterminate cu soman, aceşti compuşi, au fost mai eficienţi, decât hemicolina.

Preparatele simptomatice şi patogenetice

Aceste preparate se folosesc cu scop de protecţie medicală în intoxicaţiile cu compuşi organofosforici. Necesitatea utilizării terapiei cu preparate simptomatice şi patogenice, în scop de protecţie medicală, faţă de compuşii organofosforici este determinată de faptul că,, nu există un antagonism „absolut" cu aceste toxice în acţiunea asupra sistemelor biologice. Preparatele medicale pentru protecţie şi antidoturile curative sunt eficiente numai în cazul administrării lor la timp. Apariţia simptomaticii evidenţiază dezvoltarea procesului patalogic, astfel eliminarea factorului lansator (normalizarea stării structurilor colinoreactive) nu înseamnă înlăturarea manifestărilor unor procese patochimice şi patofiziologice secundare. Cea mai sensibilă în acest plan este funcţia SNC.

Să-i salvezi viaţa unui bolnav este mai uşor decât să-i menţii capacitatea de muncă, deoarece excitarea mecanismelor colinergice repede trece într-o patologie polimediatoare în urma interacţiunii structural-funcţionale strânse între diferiţi neuromediatori din creier. Din această cauză, în intoxicaţiile cu compuşi organofosforici în doze mari, tabloul clinic se poate manifesta chiar dacă preparatele etiotrope de protecţie au fost folosite la timp. În aceste cazuri este necesar să se aplice un arsenal mai mare de preparate şi metode terapeutice, cu ajutorul cărora se poate acorda afectatului ajutorul necesar pentru a-i salva viaţa şi sănătatea. Grupele de preparate, folosite în aceste scopuri, sunt indicate în *tabelul 23*.

Dintre preparatele prezentate în acest tabel, în calitate de remedii de protecţie medicală pot fi recomandate anticonvulsivantele din grupul derivaţilor benzodiazepinei, în particular diazepamul (10 mg, i/v). În intoxicaţiile cu compuşi organofosforici, excitarea structurilor colinergice în SNC este doar punctul de iniţiere a mecanismului de dezvoltare a convulsiilor. Prin urmare, acest proces, într-o oarecare măsură, îşi pierde specificitatea sa, de aceea, în convulsiile de lungă durată, care nu au fost contracarate prin administrarea colinoliticelor, trebuie utilizate remediile farmacologice, care măresc tonusul sistemelor neuromediatoare-moderatoare ale creierului, în particular GABA-ergică.

Benzodiazepinele sunt utilizate ca remedii de protecţie, pentru că au activitate puternică anticonvulsivantă cu spectru terapeutic larg, pot fi uşor administrate în cazul unei terapii anticonvulsivante la un grup numeros de afectaţi (preparatele pot fi fabricate în forme de sirete).

Trebuie de ţinut cont de faptul că înlăturarea sindromului convulsiv nu protejează viaţa afectatului. Prin experimentele efectuate s-a demonstrat că în urma acţiunii diazepamului, compuşii organofosforici în doze mari pot provoca moartea animalelor chiar dacă convulsiile lipsesc.

Tabelul 23

Direcţiile principale ale terapiei patogenetice şi simptomatice în intoxicaţiile cu compuşi organofosforici

Principalele direcţii	Grupele de preparate
Normalizarea homeostazei calciului intracelular	Blocantele canalelor de calciu (verapamil, nifedipin)
Normalizarea metabolismului electroliţilor	Electroliţi (preparate de kaliu)
Înlăturarea hipoxiei	Oxigenoterapia, antihipoxice (olifen, citocrom C), preparatele acidului succinic
Înlăturarea oxidării peroxidice a lipidelor	Antioxidanţi (tocoferol, ascorbat)
Protejarea celulelor creierului de afectarea cu excitanţi aminoacizi	Antagoniştii receptorilor glutamici (ketalar)
Înlăturarea tulburărilor psihice	Neuroleptice, antidepresante, psihostimulatoare
Înlăturarea sindromului convulsiv	Anticonvulsivante (derivaţii benzodiazepinici, derivaţii acidului barbituric)
Stimularea respiraţiei	Etimizol
Menţinera activităţii cardiovasculare	Glicozidele cardiace, vasoconstrictoare

Antidoturile de prevenţie reprezintă remedii în formă de comprimate, care se administrează după ordinul comandantului până la contactul posibil cu SOF (până la intrarea în zona contaminată), în caz de necesitate la contactul cu militarii veniţi din zonele contaminate. Antidoturile profilactice reprezintă complexe echilibrate de inhibitori ai colinesterazei şi colinolitice. Uneori, în componenţa antidotului intră reactivatorul colinesterazei sau un preparat anticonvulsivant. În calitate de remedii profilactice, în diferiţi ani, armata sovietică era dotată cu unele preparate: P-3 (galantamina, atropina şi alte colinolitice, izonitrozina), P-6, P-10M. Preparatele se deosebesc prin puterea antidotului, durata acţiunii de protejare, capacitate de a potenţa acţiunea antidoturilor de prim ajutor.

Antidoturile de prim ajutor reprezintă remedii, fabricate sub forma de sirete, cu volumul de 1,0 ml, pe care militarii şi le introduc singuri la apariţia manifestărilor de intoxicaţie. Acestea sunt forme farmacologice ce constau din colinolitice cu diferite afinităţi la M- şi N-colinoreceptori ai SNC şi SNP, în unele cazuri, reactivatori ai AChE. În diferite perioade de timp, armata a mai fost dotată cu astfel de preparate ca safolenul, afina, budaxima, plexima etc. Preparatele se diferă prin puterea de acţiune şi prin faptul cum sunt suportate de militari.

Caracteristica medico-tactică a focarelor de infecţie cu SOF

Conform opiniilor specialiştilor militari, sarinul este destinat preponderent pentru acţiunile de luptă în ofensivă, iar VX gazele – pentru apărare. Deosebirile tactice sunt legate cu persistenţa diferită a toxicelor numite în focar. Însă din punct de vedere medico-tactic, sarinul, dar şi VX gazele, formează focare persistente de infecţie, de aceea, acordarea primului ajutor şi a ajutorului premedical, scoaterea şi evacuarea afectaţilor din regiunea în care a fost aplicat sarinul timp de câteva ore, trebuie efectuate împreună cu aplicarea mijloacelor de protecţie a trupelor armate. Dacă se ţine cont de rapiditatea acţiunii toxicelor, care influenţează perioada de formare a pierderilor sanitare, atunci focarele de afectare cu SOF pot fi divizate în două tipuri:

1) focare de afectare cu toxice ce au acţiune rapidă: sarin şi soman;
2) focare de afectare cu toxice ce au acţiune lentă VX gaze.

Pentru focarele de afectare cu sarin este caracteristică forma de afectare pe cale respiratorie. Doar în unele cazuri este posibilă resorbţia toxicului prin piele. Pentru focarele de afectare cu VX gaze, calea tipică de pătrundere a toxicului este pielea, însă nu este exclusă şi afectarea pe cale respiratorie. Perioada latentă, în cazul pătrunderii toxicului prin piele, este mai mică de o oră.

În focarul de afectare cu sarin, pierderile sanitare se formează timp de 5–15 minute. În raionul aplicării toxicului, pericolul de contaminare a efectivului, care nu este protejat, persistă în condiţii meteorologice medii timp de 4–6 ore. După evacuarea acestuia din focar are loc desorbţia vaporilor toxicului de pe suprafaţa îmbrăcămintei şi a amuniţiilor, timp de 24–36 ore. În focarul de afectare cu VX, pierderile sanitare se formează timp de 1–3 ore. Substanţa toxică persistă în raionul sedimentării aerosolului timp de 5 ore (la temperatura de 20°C).

După evacuarea persoanelor afectate cu VX, pericolul de contaminare a porţiunilor pielii neprotejate se păstrează câteva zile vara şi câteva săptămâni iarna. În planificarea asistenţei medicale în focarul de afectare cu SOF se ţine cont de următoarea structură a pierderilor sanitare: afectări uşoare – 30±5%; afectări de gravitate medie – 20±5%; de gravitate gravă – 50±10%.

Analiza clinico-statistică a intoxicaţiilor de uz casnic cu SOF, datele investigaţiilor de laborator ale afectărilor cu SOF permit recomandarea pentru aplicaţiile de campanie a unei structuri mai amănunţite a pierderilor sanitare în focarul de afectare cu SOF.

Structura posibilă a pierderilor sanitare în focarele de afectare cu SOF

Forma clinică de afectare cu SOF	%
• Afecţiuni uşoare:	
– forma ştearsă	5
– forma uşoară	25
• Afecţiuni de gravitate medie:	
– forma bronhospastică	10
– forma bronhospastică cu complicaţii	5
– forma psihotică fără complicaţii	5
• Afecţiuni grave:	
– forma generalizată fără complicaţii	10
– forma generalizată cu complicaţii somatice	10
– forma generalizată cu complicaţii neurologice	5
– forma psihotică cu sindromul psihoorganic	5
– forma combinată cu traume	3
– forma agonală	17
• Numărul total de afecţiuni	100

La acordarea primului ajutor medical persoanelor cu SOF influenţează următorii factori: persistenţa toxicelor în focar, desorbţia vaporilor SOF de pe suprafaţa îmbrăcămintei şi a muniţiilor după evacuarea din focar şi rapiditatea de acţiune a toxicelor. Prin urmare:

• toate persoanele afectate, după scoaterea din focar, trebuie să treacă tratarea sanitară parţială suplimentară şi după posibilităţi, celor mai gravi trebuie să li se schimbe hainele;

• primul ajutor medical trebuie să fie acordat nu mai târziu de 1,5–2 ore din momentul apariţiei primelor semne de intoxicaţie.

Schema de desfăşurare a punctului medical al brigăzii nu se schimbă, însă se schimbă organizarea lucrului. Aceste schimbări sunt determinate de necesitatea de a efectua în acelaşi loc tratarea sanitară parţială, triajul medical şi acordarea primului ajutor medical.

În zilele de vară, în cazul persoanelor grav intoxicate, pentru acest scop se poate folosi terenul de tratare sanitară pentru gravi afectaţi sau terenul de triaj pentru gravi afectaţi, iar în timpul de iarnă este mai bine să se utilizeze cortul de triaj. La punctul de îndrumare şi control dozimetric din cadrul punctului medical al brigăzii, instructorul sanitar îi direcţionează pe toţi cei sosiţi din focarul de afectare cu SOF către terenul de tratare sanitară parţială, fără a fi controlaţi cu aparatul de depistare a tipului de contaminare chimică. Persoanele afectate capabile să se deplaseze de sine stătător merg către terenul de tratare sanitară parţială pentru cei uşor afectaţi, unde sunt mijloace pentru efectuarea tratării sanitare parţiale suplimentare şi acordarea de sine stătător a primului ajutor medical. După tratarea sanitară parţială, aceştia rămân cu masca antigaz aplicată şi după acordarea primului ajutor medical, trec pe terenul de evacuare. Cei grav contaminaţi se transferă pe brancarde către terenul de tratare sanitară pentru gravi afectaţi.

Pe terenul de tratare sanitară parţială pentru gravi afectaţi, unora dintre aceştia trebuie să li se scoată urgent masca antigaz. În acest caz, masca antigaz se scoate după tratarea sanitară şi schimbarea hainelor contaminate.

Alţii pot suporta evacuarea la alte etape medicale, fără a scoate masca antigaz.

După scoaterea măştii antigaz şi schimbarea hainelor, bolnavii merg pe terenul sau în cortul de triaj, cei intoxicaţi şi răniţii – în sala de pansament, unde primesc primul ajutor medical cu elemente de terapie intensivă (oxigenoterapie, ventilaţia artificială). Pe urmă, aceşti bolnavi trebuiesc evacuaţi în detaşamentul medical independent sau într-un spital militar, fiind transportaţi separat. La alte etape, ei nu necesită efectuarea tratării sanitare. În cazul celor cu măşti antigaz, măsurile urgente de prim ajutor medical se limitează până la administrarea afinei, atropinizarea şi administrarea reactivatorilor colinesterazei conform schemei. Convulsiile trebuie contracarate prin administrarea soluţiei de fenazepam (3%) câte 1 ml, i.m. După cuplarea acceselor de asfixie sau a convulsiilor, bolnavii sunt trimişi pe terenul de evacuare. Aceşti afectaţi, la sosirea la alte etape de evacuare medicală, vor necesita tratarea sanitară suplimentară.

Triajul medical cu SOF se va efectua în cortul de triaj sau pe terenul de tratare sanitară parţială pentru gravi afectaţi, unde activează brigada de triaj formată de un medic, un felcer şi echipele de brancardieri. Bolnavii sunt divizaţi în mai multe grupe:

- cei care necesită scoaterea urgentă a măştii antigaz şi acordarea măsurilor primului ajutor medical (stare comatoasă, recidive de convulsii, agitaţie psihomotorie); după schimbarea hainelor şi scoaterea măştii antigaz, unde primesc primul ajutor medical, ei merg în cortul de primire şi triaj;
- cei care au lezări combinate necesită scoaterea urgentă a măştii antigaz şi acordarea primului ajutor medical; aceştia, după scoaterea măştii antigaz şi schimbarea hainelor, pleacă în sala de pansament, unde primesc primul ajutor medical pentru ambele lezări;
- cei care necesită acordarea primului ajutor medical, fără a scoate masca antigaz (recidive de bronhospasm, primele convulsii); după primirea primului ajutor medical, se îndreaptă către terenul de evacuare pentru a fi evacuaţi la alte etape medicale; acest grup de bolnavi rămân cu masca antigaz aplicată;
- cei care nu necesită acordarea primului ajutor medical la etapa dată (persoanele afectate care au afecţiuni uşoare şi se pot deplasa de sine stătător), ei îşi fac tratarea sanitară parţială suplimentară şi îşi administrează antidotul de prim ajutor (afina) de sine stătător. După care, ei trec pe terenul de evacuare pentru a fi evacuaţi, fiind în măşti antigaz în detaşamentul medical independent. Bolnavii cu forma ştearsă de afectare rămân în unităţi.

Pentru depistarea la timp a complicaţiilor posibile, în unităţi se organizează controlul şi supravegherea medicală a militarilor care au avut intoxicaţie uşoară cu SOF, dar şi-au păstrat capacitatea de luptă. La această grupă de militari trebuie de atras atenţia la prezenţa unor semne clinice ca: slăbiciune, tremor al extremităţilor, dereglări ale coordonării mişcărilor, dereglări dispeptice (greţuri, vome, diaree), bradicardie. Militarii cu astfel de simptome trebuie îndreptaţi la medicul de la punctul medical.

Tabelul 23

Volumul aproximativ al acordării ajutorului medical la etapele de evacuare medicală

Tipurile ajutorului medical	Principiile acordării ajutorului medical		
Primul ajutor	Întreruperea pătrunderii toxicului în organism, contracararea efectelor toxice şi eliminarea SOF din organism	Contracararea impulsiilor nociceptive ale receptorilor colinergici şi alţi interoceptori	Ameliorarea hipoxiei, normalizarea metabolismului
	Aplicarea măştii antigaz, tratarea sanitară parţială în focar şi după ieşire din focar, administrarea antidotului (afina 1 ml, i\m), scoaterea bolnavului din atmosfera contaminată	Administrarea repetată a afinei la înrăutăţirea stării după 10 minute de la prima procedură	Ventilaţia artificială
Ajutorul premedical	Tratarea sanitară parţială suplimentară, repetarea administrării la necesitate a afinei	În caz de convulsii se introduce 1 ml fenazepam, i.m	Inhalarea oxigenului în timp scurt; administrarea efedrinei (5%) 1 ml, i.m
Primul ajutor medical	Tratarea sanitară parţială şi schimbarea hainelor bolnavilor; administrarea, în caz de necesitate, a colinoliticului cu acţiune centrală; aplicarea reactivatorilor colinesterazei după schemă (dipiridoxima sau pralidoxima); atropinizarea după schemă. Efectuarea lavajului gastric şi administrarea purgativeloor în caz de nimerire a toxicului în tubul digestiv	În caz de convulsii – fenazepam1 ml, i.m	Scoaterea măştii antigaz după schimbarea hainelor; întreprinderea măsurilor de eliberare a căilor respiratorii; oxigenoterapie 30 – 40 min.; ventilaţie artificială; administrarea mezatonului (1%), 1ml, i.m

Ajutorul medical calificat	Tratarea sanitară completă, atropinizarea după schemă, aplicarea reactivatorilor colinesterazei după schemă, efectuarea măsurilor de detoxifiere a organismului (lavaj gastric, purgative în caz de ingerare a toxicului, diureză forțată, hemodiluție curativă etc.), administrarea clorurei de potasiu (0,5%) în ser glucozat (10%) 1000 ml, a insulinei 25 UE	Aprofen (1%) 1ml, i\m, fluorocizina 1,25% 2 ml, i\m	Efectuarea aceloraşi măsuri; administrarea noradremaline, 1 ml în 500 ml poliglucină, i\v, strofantin (0,05%) 0,5 ml în ser glucozat i\v, antibiotice, oxigenoterapia intensivă

Toxinele bacteriene cu acțiune paralitică

Toxina botulinică

Toxina botulinică este un tip de toxină proteică produsă de microorganismele *Clostridium Botulinum*. Aceste bacterii se înmulțesc în mediu proteic în condiții anaerobe, iar exotoxina, produsă de ele, poate fi cauza intoxicațiilor în masă după consumul produselor alimentare contaminate (salam, conserve, afumături, ciuperci etc.).

Primul caz de botulism a fost înregistrat în 1735. Prima descriere a unei intoxicații cu toxina botulinică, cauzată de consumul salamului contaminat a fost efectuată în anul 1793, în Germania.

Denumirea de „botulism" provine de la cuvântul latin „botulus" – salam (termenul a fost folosit pentru prima dată în sec.al XIX-lea). La sfârşitul sec. al XIX-lea, Van Armenghen a legat dezvoltarea botulismului cu toxina hidrofilă produsă de bacteria anaerobă, numită atunci *Bacillus botulinus*.

Toxina botulinică pură a fost studiată de specialiştii militari din SUA cu scopul de a aprecia perspectiva de a fi primită ca o substanță chimică de luptă.

Proprietățile fizico-chimice. Toxicitatea

În prezent sunt cunoscute 7 tipuri serologice de toxine: A, B, C, D, E, F, G, care au aceeaşi structură şi acțiune toxică. Toxinele de tip A, B, E şi G sunt foarte toxice pentru om. În unele țări, sunt elaborate metode de

separare a toxinelor în forma pură, care oferă posibilitatea de a le produce în cantități necesare pentru a fi aplicate în calitate de agenți toxici de luptă. În armata americană, toxinele botulinice au primit denumirea condiționată și codul agenții-X (recepturile-X).

Toxinele botulinice reprezintă proteine cu masa moleculară de 150 000 Da, constituită din 2 fracții: neurotoxine (α-toxine) și proteine cu proprietăți de hemaglutinare (β-toxine). Aceste proteine sunt legate între ele cu radicali disulfidici. În componența toxinelor botulinice sunt și alte fracții de proteine cu masa moleculară mică (4000–40000 Da), care în cazul pătrunderii prin bariera hematoencefalică pot avea un rol patogenic anumit. O toxicitate mai mare din toate fracțiile proteinice au neurotoxinele. Diferite tulpini de *Clostridium botulinum* produc diferite neurotoxine specifice.

S-a obținut un grad mare de purificare a toxinelor de tip A, B și E, iar toxina de tipul A a fost obținută în formă pură. Structura neurotoxinelor de diferite tipuri și proprietățile lor antigene sunt deosebite. În urma distrugerii structurii terțiare a toxinelor prin acțiunea asupra lor a agenților alchilanți și a reagenților care conțin grupul SH și prin oxidarea inelului indol al triptofanului după expunerea fasciculelor de radiații ultraviolete și a altor factori, toxicitatea lor scade. În mediul alcalin și la fierbere (aproximativ, în timp de 10–20 minute și mai mult), toxinele se distrug. În soluții apoase acide și în produse alimentare, fără acces la aer, toxinele sunt rezistente foarte mult timp (luni). Ca armă chimică, toxinele botulinice pot fi aplicate sub formă de aerosol.

Ele pot fi folosite în componența diferitor recepturi, de exemplu, muniții de luptă cu recepturi mixte și acte de diversiune prin contaminarea apei și a produselor alimentare. Toxinele separate în formă cristalină sunt parțial hidrofile. Toxinele botulinice sunt cele mai toxice dintre toate substanțele otrăvitoare cunoscute în prezent. Substanțele pot pătrunde în organism prin ingerarea cu apă și alimentele contaminate, iar în cazul aplicării sub formă de aerosol – prin căile respiratorii, răni, plăgi. Doza letală DL_{50} a toxinelor botulinice prin ingestie la om este aproximativ de 1–10 mkg/kg din masa corpului. Prin inhalare, doza letală la om este 0,0003 mg, care corespunde cu $LCt_{50} = 5{,}10^{-8}$ mg/min/l. Inhalarea toxinelor botulinice este de 1000 ori mai toxică decât cea a substanței VX. Însă sub influența diferitor factori externi și din cauza persistenței mici a toxinei botulinice, după opiniile specialiștilor, ea poate fi mai eficientă de 10 ori decât VX.

Este cunoscut faptul că cea mai înaltă toxicitate a toxinei se poate obține în cazul pătrunderii prin răni și plăgi.

Toxicocinetica

În tractul digestiv, toxina botulinică nu se distruge de către fermenții proteolitici și se absoarbe prin mucoasa stomacului și intestinului. Toxina inspirată în forma de aerosol prin căile respiratorii se absoarbe pe suprafața mucoasei epiteliale a bronhiilor, bronhiolelor și în alveolocite și penetrează fără obstacole prin bariera alveolocapilară în sânge. O porțiune din toxina absorbită de epiteliul ciliar este aruncată în cavitatea bucală, de unde ajunge și în tractul gastrointestinal. O parte din toxină este distrusă treptat de enzimele plasmatice. Altă parte a toxinei se distribuie în țesuturi și nimerește la țintele de afectare (terminațiile fibrelor nervoase ale sistemului nervos colinergic). O porțiune din toxină, prin fluxul retograd axonal, se transportă în celulele nervoase.

Manifestările intoxicației

În clinica intoxicațiilor provocate de toxina butolinică pe cale alimentară predomină intoxicațiile cu gravitate severă și extrem de severă (până la 80%). Letalitatea intoxicațiilor cu toxina botulinică în toată lumea constituie 30%. Durata perioadei de latență depinde de calea de pătrundere și de doza toxinei nimerite în organism și constituie de la câteva ore până la câteva zile. La pătrunderea toxicului prin calea respiratorie, perioada latentă durează câteva ore (2–10 ore), în cazul intoxicațiilor prin ingestie – câteva zile (0,5–10). Dacă toxina pătrunde prin răni și plăgi, durata perioadei de latență se micșorează. În tabloul clinic se disting: sindromul de intoxicație generală, sindromul gastrointestinal și sindromul paralitic. Primele simptome sunt reacțiile vegetative (greață, vomă, sialoree) și semnele de indispoziție generală (vertij, cefalee). Peste 1–2 zile, treptat se dezvoltă o simptomatică neurologică. Crește slăbiciunea, apar xerostomia și xerodermia. Se dereglează vederea, apare diplopia, midriaza, ptoza, dereglările de deglutiție, disfonie, senzațiile de presiune toracică, respirația devine dificilă.

Unul dintre cele mai importante semne de intoxicație este dezvoltarea treptată a sindromului de paralizie a mușchilor striați.

Procesul începe de la mușchii oculomotori (nistagm, diplopie) și palpebrali (ptoza palpebrală). Pe urmă, are loc paralizia mușchilor faringelui și a esofagului (dereglări de deglutiție), a laringelui (disfonie, afonie), a mușchilor palatului moale (voce cu nasul înfundat; la încercarea de a în-

ghiţi lichidul, el este eliminat prin cavitatea nazală). Drept urmare au loc pareza, paralizia muşchilor feţei, a muşchilor masticători, muşchilor gâtului şi a membrelor superioare. Slăbiciunea musculară creşte în direcţia cap-picioare, uneori mai întâi este mai pronunţată în grupurile musculare proximale ale extremităţilor (este un semn diagnostic important). Procesul toxic, treptat, se agravează. Moartea poate surveni la a 10-a zi şi mai târziu, din cauza paraliziei muşchilor respiratori şi anoxemiei, iar în cazul intoxicaţiilor grave – chiar la a 5-a zi de boală. Dereglări ale sensibilităţii la intoxicaţii nu se depistează. Bolnavul este conştient pe toată perioada intoxicaţiei. Uneori, pot să se dezvolte pneumonii acute, miocardită toxică, sepsis (dacă există procesul plagă). Letalitatea intoxicaţiilor acute cu toxina botulinică este de aproximativ 15–30 %, dar fără acordarea la timp a ajutorului medical – până la 90%.

Semnele clinice ale botulismului sunt:

– absenţa stării fibrile;
– păstrarea conştiinţei;
– puls normal sau bradicardie;
– absenţa dereglărilor de sensibilitate;
– dereglări nervoase simetrice.

Mecanismul de acţiune al toxinelor botulinice

Neurotoxinele botulinice sunt constituite din două tipuri de subunităţi: grea (cu masa moleculară de aproximativ 10000 Da) şi uşoară (cu masa moleculară de aproximativ 55000 Da), unite prin legături disulfidice. Subunitatea grea îndeplineşte funcţia de transport şi contribuie la recepţia neurotoxinei de către membrana neuronilor colinergici. După aceasta, subunitatea uşoară descinde de la cea grea (cu ruperea legăturilor S-S) şi penetrează în interiorul axonului neurocitelor. Subunitatea taxoforă a toxinei penetrează în interiorul plăcilor neuronale ale vacuolelor sinaptice reglate de Ca^{+2} şi deregleazǎ interacţiunea membranelor sinaptice din partea suprafeţei interne, care conţine acetilcolină. Aceasta duce la eliminarea acetilcolinei în fanta sinaptică. Toxinele botulinice provoacă dereglarea transmiterii impulsului nervos către sinapsele neuromusculare.

Aşadar, la acţiunea neurotoxinelor se deregleazǎ eliminarea acetilcolinei în fanta sinaptică, care produce blocul neuromuscular, deci n-au loc contracţiile fibrelor musculare şi se dezvoltă paralizii musculare. Toxina botulinică are acţiune lezională asupra diferitor formaţiuni ale sistemului

nervos periferic: sinapsele neuromusculare, terminațiile nervoase preganglionare și postganglionare parasimpatice. Toxinele blochează selectiv eliberarea acetilcolinei în aceste structuri. Cele mai vulnerabile sunt sinapsele neuromusculare. În timpul experimentelor *in vitro* și *in vivo*, efectuate peste hotare în 1997, s-a constat că acțiunea toxinei botulinice duce la inhibiția spontană și indusă de excitare a fibrei nervoase. Sensibilitatea receptorilor postsinaptici la acetilcolină nu se schimbă. Blocarea transmiterii impulsului nu este provocată de schimbarea proceselor de sinteză și păstrare a acetilcolinei.

Conform datelor experimentale efectuate *in vitro*, s-a constat că după adăugarea în mediul incubator a toxinei cu concentrația de 10^{-8} mg/m^3 timp de 60–90 min., activitatea spontană și indusă a plastinei terminației nervoase scade cu 90%. În urma calculelor efectuate, pentru blocarea unei sinapse sunt suficiente 10 molecule de toxină. Cu cât este mai înaltă activitatea nervoasă, cu atât mai repede se dezvoltă blocul impulsului sinaptic. Se presupune că efectul toxinei este determinat de dereglarea mecanismului de reacționare al veziculelor sinaptice, în care este depozitată acetilcolina, cu axolema, etapă necesară a procesului de exocitoză Ca-dependent a mediatorului în sinapsă. Studierea reacțiilor electrofiziologice a demonstrat că în comparație cu reacția normală a sinapsei, la concentrația mărită de Ca în spațiul extracelular nu are loc eliminarea unei cantități mai mari de acetilcolină, deoarece ea este blocată de toxina botulinică. Numai introducerea în incubator a ionilor de Ca^{2+}, cu unii ionofori (γ-aminopiridina, guanidina) temporar intesifică eliminarea acetilcolinei din terminațiile nervoase.

Prin microscopie electronică, în sinapsele afectate nu se depistează schimbări morfologice. Mecanismul de acțiune al toxinei la nivelul molecular nu este bine cunoscut. S-a demonstrat că semiotica afectării apare după o perioadă de latență, în timpul căreia se efectuează interacțiunea toxinei cu terminația nervoasă. Sunt delimitate patru perioade de acțiune ale toxinei asupra sinapsei:

– legarea ei de membrana terminațiilor nervilor colinergici;

– internalizarea toxinei prin endocitoză în interiorul terminațiilor nervoase;

– eliberarea proteinei active a toxinei și pătrunderea ei în citosolul terminației presinaptice cu participarea translocazei pH-dependente;

– distrugerea proteinelor specifice care participă la eliberarea acetilcolinei din terminația nervoasă.

De realizarea procesului de legare cu receptorul terminației nervoase este responsabilă mai întâi subunitatea grea a moleculei compuse a toxinei. Afinitatea terminațiilor nervoase ale diferitor neuroni colinergici față de moleculele toxinei botulinice este diferită. Motoneuronii care inervează musculatura voluntară au afinitate mai înaltă. La diferite tipuri serologice ale toxinei, afinitatea față de acceptori este diferită. Internalizarea toxinei, legate cu receptorul, se realizează prin endocitoză. În urma acestui proces, toxina pătrunde în veziculele terminațiilor nervoase, aflându-se în endozom.

După pătrunderea în fibrele nervoase, subunitatea toxinei cu masa moleculară mare formează un porion în membrana endozomului, care acționează ca un canal, prin care o altă subunitate a toxinei cu masa moleculară mică pătrunde ușor în citozolul terminației presinaptice. Acum, ușor penetrând în terminația nervoasă, subunitatea ușoară a toxinei acționează asupra substanțelor proteice. Cercetările biochimice au demonstrat că neurotoxinele au activitate de endopeptidaze, sunt capabile să descindă un șir de proteine ale terminațiilor nervoase, importante în procesul de eliberare normală a acetilcolinei. Toxinele botulinice A și E descind în proteina SNAP-25, toxina botulinică C-NRS-1 (sintoxina), toxinele B-VAMP-2 (sinaptobrevina-2).

Descinderea proteolitică a acestor proteine specifice în terminațiile nervoase duce la inhibiția eliberării normale a acetilcolinei și la apariția semnelor de bază a intoxicației cu toxina botulinică.

Măsurile de protecție medicală:

– utilizarea mijloacelor tehnice individuale de protecție în zona de contaminare chimică (mijloace de protecție a căilor respiratorii);

– participarea serviciului medical în efectuarea cercetărilor chimice în raionul dislocării trupelor, efectuarea expertizei apei și a produselor alimentare în cazul contaminării cu substanțe toxice;

– interzicerea întrebuințării apei și a produselor alimentare din sursele necontrolate;

– instruirea efectivului despre regulile de comportament în locurile contaminate;

– efectuarea tratării sanitare;

– aplicarea mijloacelor patogenetice și simptomatice persoanelor intoxicate în stările de pericol pentru viață, sănătate și capacitatea de acțiune în acordarea primului ajutor, a ajutorului premedical, a primului ajutor medical;

– pregătirea și efectuarea evacuării medicale.

Mijloacele de protecție medicală

Antitoxina specifică a toxinei botulinice este serul antibotulinic de tip A, B, C. În cazurile în care este suspectată de afectare cu toxină este posibilă administrarea serului antibotulinic câte 1000–2000 ME, i/m de fiecare tip, pentru prevenirea intoxicației, totodată se efectuează și supravegherea medicală a militarilor timp de 10–12 zile. Serul poate fi indicat doar de un specialist calificat în domeniul, pentru că aceste preparate nu totdeauna sunt eficiente (alte tipuri de toxină au o reacție rapidă ireversibilă cu terminațiile nervoase), dar și probabilitatea apariției complicațiilor legate cu administrarea lor (anafilaxie, boala seroasă) este mare. Mijloacele de dotare de protecție lipsesc. În cazul apariției semnelor de inhibiție a respirației, trebuie de prevăzut probabilitatea conectării bolnavului la un aparat de ventilație artificială.

Saxitoxina și tetrodotoxina

În sensul direct al cuvântului, toxinele acestui grup nu sunt numai neurotoxice, deoarece blocând canalele ionice, acționează asupra membranelor tuturor tipurilor de celule ale organismului: nervoase, musculare, secretorii. Uneori este imposibil de identificat afectarea căror structuri joacă un rol mai important în formarea intoxicației acute. Totuși, semnele clinice de afectare gravă descriu acțiunea miorelaxantelor, care tradițional se referă la grupul neurotoxicelor. Și de aceea, cu toate că mecanismul de acțiune al toxinelor este altul, este rațional să analizăm opțiunile lor în acest compartiment. Saxitoxina și tetrodotoxina, reprezentantele acestui grup care au semne de afectare asemănătoare sunt foarte bine studiate. Aplicarea toxinelor în scopuri militare este puțin probabilă, dar aceste toxine se pot întrebuința în calitate de posibile mijloace de diversiuni (Franche,1973). În anii '60–70 ai secolului trecut, proprietățile toxinelor au fost studiate intensiv de instituțiile militare americane.

Proprietățile fizico-chimice, toxicitatea saxitoxinei

În 1957, Ștanț și coautorii săi au studiat proprietățile „veninului paralitic al moluștelor”– una dintre cele mai toxice substanțe, care nu este de origine proteică. După denumirea moluștei de mare (Saxidomus), din țesuturile căreia a fost extrasă toxina, ea a primit denumirea de *saxitoxină*. Mai târziu, s-a stabilit că saxitoxina nu se sintetizează în organismul animalelor, dar ajunge acolo cu organismele unicelulare de tipul *Gonzaulax*

catenella, cu care moluştele se hrănesc. Cantitatea de toxină produsă de cele mai simple organisme variază în limite foarte mari şi depinde de regiunea geografică, de anotimpul anului şi de alte condiţii. În caz de înmulţire în masă a organismelor de tipul *Gonzaulax catenella*, un şir de moluşte le înghit în cantităţi enorme şi împreună cu ele concentrează în ţesuturile sale toxina, care pentru ele practic nu prezintă pericol. Transformându-se astfel în organisme veninoase, moluştele comestibile în condiţii obişnuite, duc la otrăvirea oamenilor în masă.

Algele albastre-verzi ale apelor dulci, la fel, sintetizează saxitoxina. S-au urmărit cazuri de otrăvire a animalelor cu apa contaminată cu aceste alge. Saxitoxina (MB-372) este o substanţă amorfă, uşor solubilă în apă, alcool etilic, metanol, praf de acetonă. Substanţa este stabilă în soluţii apoase. Moleculele de saxitoxină din diferite surse nu sunt identice. Doza letală, calculată pentru un om, este de 0,004–0,01 mg/kg. La şoareci, acţiunea toxică apare la introducerea în cavitatea peritoneală a unei doze de 0,009 mg/kg (cu înregistrarea decesului peste 30 min). La ingestie, doza letală este de 0,25 mg/kg.

Tetrodotoxina

Tetrodoxina s-a descoperit în ţesuturile unui şir de vietăţi, printre care sunt peşti, broaşte, moluşte. În Japonia, unde peştele Fugu este un deliciu, zilnic, zeci de oameni se intoxifică din cauza pregătirii culinare necalitative a acestuia. Toxina este un praf incolor, uşor solubil în apă. Soluţia este stabilă la temperatura camerei. Masa moleculară este de 319,3 Da. Toxicitatea substanţei pentru şoarecii albi la introducerea intraperitoneală este de aproximativ 0,01 mg/kg. Doza de 0,005 mg/kg, subcutan, provoacă la câini vome şi dereglări respiratorii, iar doza mai mare de 0,006 mg/kg, timp de o oră în urma întreruperii respiraţiei şi anoxemiei, provoacă moartea.

Toxicocinetica

Substanţele nu penetrează prin pielea neafectată. Pericol prezintă pătrunderea toxinelor prin răni, plăgi şi ingerarea cu apă sau alimente contaminate. Substanţele repede se absorb în intestin şi la fel de repede se elimină din organism cu urina. Toxicocinetica nu este studiată amănunţit. Se examinează posibilitatea pătrunderii substanţei prin bariera hematoencefalică.

Manifestările intoxicației

Indiferent de calea de pătrundere în organism, manifestările intoxicației sunt asemănătoare.

După 10–45 min. apar grețuri, vomă, dureri în epigastru, diaree. Simptomele precoce de intoxicații sunt paresteziile în regiunea gurii, a buzelor, a limbii, a gingiilor, apar înțepături și senzații de arsură a extremităților. Mai târziu se dezvoltă paliditatea tegumentelor, neliniște, slăbiciune, amorțirea extremităților, apare senzația de lipsă a greutății corpului. La început, pupilele sunt îngustate, apoi se dilată. În cazuri grave, privirea este fixată, reflexele fotomotorii și cornean lipsesc, apar semne de dereglări bulbare: înghițire dificilă, hipersalivație, disfonie, afonie, creșterea bradicardiei, scăderea tensiunii arteriale și a temperaturii corpului. Respirația se intensifică, este superficială, se dezvoltă cianoza buzelor și a extremităților.

Dereglările mișcărilor se accentuează tot mai mult, devenind necoordonate, apar mișcări involuntare ale unor grupuri separate de mușchi și tremor al extremităților. Paraliciul, începându-se din regiunea extremităților, treptat se răspândește la alte grupe de mușchi, cuprinzând toate grupele mari de mușchi. Bolnavul se află în stare de cunoștință pe tot parcursul intoxicației. Moartea survine din cauza paraliziei musculaturii respiratorii și anoxemiei timp de 6–24 de ore de la debutul intoxicației. Dacă bolnavul supraviețuiește, în următoarele zile, starea se normalizează, în majoritatea cazurilor fără urmări grave.

Pe lângă forma tipică paralitică sunt posibile și alte variante de evoluție a intoxicației: forma gastrointestinală și alergică. Prima variantă se prezintă cu simptome de inapetență, sete, hipersalivație, dureri epigastrice, grețuri, vomă, diaree.

Forma alergică de intoxicație se dezvoltă la unele persoane care prezintă o sensibilitate deosebită față de toxine. Este caracteristică apariția exantemei (forma eritematoasă). Uneori, pe piele și pe mucoase, se formează vezicule.

Mecanismul de acțiune al toxinelor

Tetrodotoxina, la fel ca și saxitoxina, acționează selectiv asupra membranelor excitante ale celulelor nervoase și musculare. Se știe că gradientul concentrației ionilor intra- și extracelulari formează un potențial de acțiune de aproximativ 90 mV.

Tabelul 25

Distribuţia ionilor în interiorul şi în afara celulelor excitabile, mmol/l (după Katţ, 1971)

Ionii	Celula musculară		Celula nervoasă	
	Exterior	Interior	Exterior	Interior
Na^+	120	9,2	460	50
K^+	2,5	140	10	400
Cl^-	120	3–4	540	40–100

Gradientul concentraţiei potasiului este aproximativ egal cu gradientul concentraţiei clorului. De aceea, cu toate că permeabilitatea membranelor pentru aceşti ioni este limitată, totuşi este relativ mare. Permeabilitatea canalelor pentru ionii de sodiu în stare de repaus este foarte mică. Na, în continuu, este „sustras" în afara neuronului, cu ajutorul mecanismelor energo-dependente împotriva gradientului electrochimic înalt. Astfel, potenţialul de repaus nu prezintă altceva decât o sursă de energie gata pentru generarea semnalului (a potenţialului de acţiune). Dacă depolarizarea membranei are loc cu aproximativ 15 mV, canalele energo-dependente de natriu se deschid, permeabilitatea lor pentru ioni brusc creşte şi are loc influxul ionilor de natriu în celulă, astfel, diferenţa de potenţial din ambele părţi ale membranei scade, depolarizarea membranei creşte şi mai mult şi se termină cu formarea potenţialului de acţiune, excitarea transmiţându-se prin fibrele neuronală şi musculară. Apoi, în timp de aproximativ 3 ms., potenţialul membranei revine la nivelul iniţial, preponderent în urma ieşirii ionilor de potasiu din celule. Creşterea permeabilităţii pentru ionii de K^+ este necesară pentru repolarizarea completă a membranei şi restabilirea potenţialului iniţial de repaus. Tot în acest timp se reface şi permeabilitatea iniţială pentru ionii de natriu.

Tetrodotoxina şi saxitoxina blochează penetrarea ionilor de natriu prin canalele ionice ale membranelor excitabile în interiorul celulei. Astfel se deregleazǎ procesul de formare a potenţialului de acţiune şi procesul de transmitere a impulsului nervos prin neuroni şi contractarea miocitelor. Prin metoda experimentală s-a demonstrat că substanţele acţionează numai fiind aplicate extracelulară. După efectuarea calculelor, s-a ajuns la concluzia că o moleculă de toxină inhibă un canal ionic.

Se consideră că interacțiunea toxinelor cu moleculele proteice care formează canalul ionic se realizează de către grupările de guanidină, prezente în structura saxi- și tetrodotoxinei. Interacțiunea toxinelor cu canalele ionice este reversibilă. *In vitro*, toxinele pot fi îndepărtate de pe suprafața membranei excitabile printr-o simplă spălare a preparatului biologic.

Date cuprinzătoare cu privire la cauzele care provoacă efectele nu sunt. Nu au fost determinate membranele excitabile ale căror structuri, celule nervoase sau miocite sunt mai sensibile la acțiunea toxinelor. Astfel, potrivit unor cercetători, stoparea respirației este o consecință a acțiunii toxinelor asupra neuronilor centrului respirator, alții consideră că cauza este dereglarea conducerii impulsurilor nervoase prin nervii respiratori sau excitabilitatea mușchilor respiratori. Ultima ipoteză este mai probabilă, deoarece excitarea diafragmei se blochează în urma acțiunii unei doze mai mici de toxine. În plus, efectuând experimente pe pisici anesteziate, s-a dovedit că în urma introducerii toxinelor în doze letale, conducerea impulsurilor prin nervul frenic nu se blochează chiar și în cazul în care electromiograma diafragmului încetează.

Dezvoltarea hipotensiunii arteriale, de asemenea, este legată atât cu blocarea conducerii impulsurilor nervoase prin nervii simpatici, cât și cu paralizia celulelor musculare netede de pe peretele vascular. Mușchiul cardiac este implicat în proces, când doza introdusă animalelor de laborator este de 0,007 mg/kg.

Dereglările de sensibilitate (parestezia, urmată de amorțeală) sunt o consecință a afectării membranelor excitabile ale neuronilor sensibili. Multe dintre efectele centrale, cum ar fi: ataxia, amețeli, dereglările de vorbire etc., pot fi: legate cu acțiunea substanțelor toxice direct asupra neuronilor sistemului nervos central.

Măsurile de protecție medicală

Măsuri sanitaro-igienice specifice:

- participarea serviciilor medicale în efectuarea cercetării chimice în raionul de dislocare a trupelor și examenul apei și produselor alimentare la prezența toxinelor;
- interzicerea utilizării apei sau a produselor alimentare din sursele necontrolate.

Măsuri specifice de tratament:

• depistarea afectaților la timp;

• aplicarea mijloacelor de terapie patogenică și simptomatică infectaților în caz de pericol al vieții, sănătății și capacității de acțiune în timpul acordării primului ajutor, ajutorului premedical și primului ajutor medical;

• pregătirea și efectuarea evacuării.

Remediile medicale

La acordarea primului ajutor și a ajutorului premedical este nevoie ca infectaților să li se provoace vomă artificială, prin administrarea unui emetic, cum ar fi, siropul de ipecă în doză de 30 ml, procedura fiind repetată la fiecare 30 min, dacă este posibil, se efectuează lavajul gastric cu sondă. Mijloace specifice de prevenire și tratament al intoxicațiilor nu există. Ținând cont de faptul că în formele severe ale intoxicației, singurul mod de a salva viața persoanei contaminate este conectarea acestuia la ventilația artificială asistată, trebuie efectuate măsurile de evacuare cât mai rapidă a acestora în instituțiile spitalicești. În cazurile neletale, prognoza este favorabilă: însănătoșirea este rapidă și completă.

SUBSTANȚELE TOXICE CARE DEREGLEAZĂ TEMPORAR CAPACITATEA DE ACȚIUNE

În ultimul timp, în literatura periodică militară au apărut multiple publicații despre cercetările intensive asupra unui nou grup de substanțe, capabile să deregleze temporar capacitatea de acțiune a efectivului trupelor armate ale inamicului. Aceste substanțe pot provoca dereglări funcționale ale organismului, în doze semnificativ mai mici decât cele letale, fiind aplicate în asemenea doze, nu duc la sfârşit letal. O atenție deosebită se atrage substanțelor, care au acțiune specifică asupra SNC al omului. Aceste substanțe sunt capabile să provoace dereglări temporare ale activității nervoase, care duc la dereglări psihice şi dereglări ale altor funcții fiziologice ale organismului. Reprezentanți tipici ai acestui grup de substanțe sunt toxicele cu acțiune disleptică. Alte substanțe capabile să deregleze capacitatea de acțiune a efectivului trupelor armate ale inamicului sunt diferiți compuşi, care ar putea denatura percepția durerilor, ar putea provoca disconfort temporar şi incapacitate de a activa. Unele substanțe din acest grup pot provoca hipotenzii arteriale, pot schimba vederea într-o culoare şi chiar pot cauza amauroză temporară. Alte substanțe pot provoaca dereglări temporare ale coordonării mişcărilor, altele duc la hipotermie corporală. Sunt cunoscute substanțe chimice, care în doze mici, pot provoca adinamie, altele – vomă istovitoare, unele – senzații de dureri insuportabile în momentul contactului cu tegumentele omului.

Substanțele toxice cu acțiune disleptică

Acțiunea psihodisleptică a substanțelor toxice se caracterizează prin capacitatea lor de a provoca psihoze modulate şi diferite dereglări vegetative somatice. În cazul intoxicațiilor cu substanțe ce au acțiune disleptică, starea de psihoză se caracterizează prin apariția dereglărilor percepționale, emotive, de memorie, de gândire, apariția reacțiilor şi a comportamentului neadecvat la evenimentele petrecute în mediul înconjurător.

Cercetările ştiințifice asupra substanțelor psihoactive (care afectează procesele psihice) au început doar în a doua jumătate a secolului XX, deşi acțiunea unor substanțe era cunoscută de mai multe milenii. În prezent,

sunt cunoscuţi sute de compuşi cu proprietăţi similare, mulţi dintre care sunt utilizaţi frecvent în practica clinică. Alte substanţe psihoactive au fost testate ca posibile arme chimice.

Capacitatea de a provoca un efect psihodisleptic a diferitor substanţe psihoactive este demonstrată în mod diferit. Astfel, unele droguri psihotrope (neuroleptice, antidepresive, psihostimulatoare, analgezice, hipnotice etc., administrate în doze recomandate de medici, pot stimula sau inhiba (în funcţie de proprietăţi) procesele, care stau la baza activităţii nervoase superioare, menţinând în acelaşi timp atitudinea generală adecvată a individului la realitatea înconjurătoare. Aceste substanţe sunt capabile să provoace diferite dereglări ale proceselor de percepţie, emoţie, de memorie etc., doar în cazul în care sunt administrate în doze relativ mari.

Sunt cunoscute şi unele substanţe, la care predomină efectul psihodisleptic. Cantitatea acestor substanţe, care pot iniţia o psihoză modulată este de zeci şi sute de ori mai mică decât cea care poate inhiba puternic SNC sau poate provoca diferite dereglări somatice severe. În literatura toxicologică militară periodică, aceste substanţe au şi alte denumiri – psihodisleptice, incapacitante, halucinogene, psihodelice, deliside, psihomimetice, psihochimice, subliniind în special capacitatea lor de a distorsiona unele funcţii ale sistemului nervos central.

Semnele dereglărilor grave provocate de psihodisleptice sunt tipice. Tabloul dereglărilor, în cazul intoxicaţiilor uşoare şi medii, se caracterizează prin polimorficitate mai intensă. Chiar la acţiunea aceloraşi compuşi, cu aceleaşi doze, efectele dezvoltate depind de starea individuală a afectatului şi de situaţia în urma căreia au apărut acestea. Cu toate acestea, există unele tipuri specifice de intoxicaţii. Astfel, în cazul intoxicaţiilor cu unele substanţe domină dereglările emoţionale (euforie etc.). Alte substanţe provoacă, în primul rând, dereglări ale proceselor de percepţie (iluzie, halucinaţii etc.) cu o moderată perversitate a proceselor asociative. Altele provoacă delir.

Aceste particularităţi sunt cauzate de diferite mecanisme de acţiune ale substanţelor disleptice la nivelul sistemului nervos central. De aceea, toxicele psihodisleptice sunt divizate în grupuri în funcţie de procesele toxice cauzate de ele. Astfel, psihodislepticele pot fi clasificate astfel:

1) euforigene: D-tetrahidrocanabinol, sufentanil, clonitazen etc.;

2) halucinogene: LSD, psilocina, psilocibina, bufotenina, mescalina etc.;

3) deliriogene: BZ, scopolamina, ditran, fenciclidina etc.

Toxicele psihodisleptice pot fi clasificate şi în funcţie de structura lor chimică.

Tabelul 26

Clasificarea chimică a psihodislepticelor

Derivaţii triptaminei	Dimetiltriptamina, bufotenina, psilocina, psilocibina, LSD, harmina
Derivaţii fenilalchilaminelor	Mescaline, 2,5-dimetoxil-4-metilamfetamina, 2,5-dimetoxi-4-etilamfetamina, trimetoxifenizopropilamina
Piperidilglicolate	Atropină, scopolamină, hinuclidinil-benzolat
Derivaţii fenilpiperidinei şi ai benzimidazolului	Fentanil, sufentanil, etonitazen
Diferiţi	Fenilciclidină (semil), D-tetrahidrocanabinol

Ţinând cont de faptul că primul grup de droguri are un efect psihodisleptic, evidenţiat numai în cazul administrării dozelor apropiate de cele în care se determină inhibiţia conştiinţei, uneori inhibiţia puternică a SNC, a centrilor de importanţă vitală a trunchiului cerebral şi dereglări ale activităţii motorii, acestea nu pot fi aplicate în scopuri militare. Dintre psihodisleptice, în scopuri militare, pot fi utilizate numai al doilea şi al treilea grup de substanţe. Pentru a fi utilizate ca toxice de luptă, au fost studiate diferite substanţe, cum ar fi: N,N-dimetiltriptamina, bufotenina, mesaclina, LSD, fenilciclohexil-piperidina, 3-hinuclidinil-benzolat (BZ) etc. Aceste substanţe pot fi văzute ca potenţiale substanţe otrăvitoare pentru actele de diversiune.

Halucinogenele

Halucinogene se numesc substanţele, în tabloul clinic de intoxicaţii al cărora predomină dereglările de percepţie, iluziile şi halucinaţiile. Totodată, de regulă, infectaţii nu pierd contactul cu mediul înconjurător. Din halucinogene fac parte unii derivaţi ai triptaminei şi feniletilaminei, care dereglează transmiterea impulsului nervos, îndeosebi în sinapsele serotoninergice şi catecolaminergice ale creierului. Pentru intoxicaţiile cu halucinogene este tipică absenţa amneziei la evenimentele trecute. Majoritatea halucinogene-

lor sunt de origine animală şi vegetală, întrebuinţate de către om din vechi timpuri cu scopuri rituale. Unele toxice şi astăzi sunt consumate de narcomani. Dintre halucinogene, cea mai periculoasă se consideră substanţa sintetică – metilendioxiamfetamina (MDA). Intoxicaţiile acute cu MDA uneori se termină cu deces. O substanţă mai amănunţit studiată de militari, dintre reprezentanţii grupului halucinogenilor, este LSD.

Dietilamina acidului lisergic (LSD)

Particularităţile psihodisleptice ale LSD au fost descoperite pe data de 16 aprilie, 1943. În aceaşi zi, chimistul elveţian Gofman, lucrător al laboratorului lui Ştol din Bazel, întâmplător a inspirat o cantitate mică de substanţă. Ca rezultat s-a dezvoltat o intoxicaţie manifestată prin dereglări psihice. Din acest moment s-a început studierea experimentală a halucinogenelor. Mult timp, LSD s-a considerat o substanţă toxică potenţială pentru a fi utilizată ca armă chimică şi de aceea, proprietăţile ei psihoactive au fost studiate amănunţit. Actualmente, aplicarea dietilaminei acidului lisergic ca armă chimică se consideră iraţională, însă nu este exclusă folosirea acestuia ca agent de diversiune.

Proprietăţile fizico-chimice. Toxicitatea

Denumirea chimică a toxicului: N,N-dietilamid a acidului lisergic; N,N-dietillisergoliamid.

Denumirea condiţionată: LSD; LSD-25; Lisergide; Delisid.

LSD este o pulbere albă, fără miros. Temperatura de topire este de 83°C, cu descompunere. Este o substanţă nevolatilă, rău solubilă în apă. LSD se dizolvă în solvenţii organici. Unele săruri ale LSD-ului se dizolvă bine în apă. Doza letală pentru şoareci este de 50 mg/kg, pentru şobolani – 15 mg/kg. La ingestia dozei de 0,005 mg/kg, la om se dezvoltă psihoza pronunţată. Doza de prag este 0,0002–0,0003 mg/kg. Toxodoza prin inhalare de aerosol capabilă să scoată din capacitatea de acţiune de luptă constituie 0,0002–0,0003 mg/kg.

Toxicocinetica

Substanţa este capabilă să pătrundă repede în organism prin tractul digestiv, în mucoasele căilor respiratorii prin inhalare. Concentraţia maximală în sânge şi ţesuturi se determină după 10–20 de minute de la consum, în acest timp, în creier se conţine mai puţin de 1% din cantitatea introdusă a

substanţei. Peste 3 ore, 80% din substanţă ajunge în pereţii şi ţesuturile intestinelor, 3% – în ficat, 1% din substanţa nemodificată se elimină cu urina. Metabolismul dietilaminei acidului lisergic trece prin reacţii de oxidare a moleculei (6-hidroxilare) şi conjugare cu un radical de metil (N-metilare).

Manifestările de bază ale intoxicaţiei

Cercetările experimentale efectuate pe diferite specii de animale au demonstrat că LSD-ul provoacă schimbări spontane de comportament şi ale reflexelor condiţionate.

Tabloul clinic al intoxicaţiei cu LSD la om prezintă dereglări perceptionale, psihice, dereglări somatice şi vegetative.

- Dereglările de percepţie se manifestă prin percepţia denaturată a formelor şi culorilor, a obiectelor din jur, dificultăţi în fixarea privirii la obiect, acutizarea auzului, mai rar prin parestezii şi sinestezii, halucinaţii vizuale, tactile şi gustative, dereglări de percepţie a „schemei propriului corp”.
- Dereglările psihice se manifestă prin schimbări de dispoziţie (euforie, care se schimbă cu depresie, nelinişte), încordare, somnolenţă, pierderea senzaţiei constante a timpului actual, dereglări de logică, de personalizare, apariţia senzaţiilor asemănătoare cu visurile, confuzie mentală.
- Dereglările somatice se manifestă prin slăbiciune, tremor al extremităţilor, disartrie, stare spastică, deprimare respiratorie şi altele.
- Dereglările vegetative sunt tahicardia sau bradicardia, hiperglicemia, reacţiile pilomotorice, hipotonia, midriaza etc.

Primele semne de intoxicaţie apar după 40–60 de minute de la administrarea toxicului. Simptomele ajung la maxim peste 1,5–3 ore.

Intoxicaţia, de regulă, se dezvoltă într-o anumită continuitate: la început apar simptome somatice şi vegetative, apoi – dereglări de percepţie, se schimbă dispoziţia, apar dereglări psihice.

Până la apariţia psihozei, afectatul intoxicantul simte greţuri uşoare, pupilele se dilată. Apare senzaţia de nelinişte, râs nemotivat, dereglări vizuale, scade atenţia, apar dificultăţi de vorbire. Imaginile sunt alterate – obiectele devin deformate, se micşorează sau se măresc în dimensiuni şi au o culoare neadecvată. Infectatul pierde simţul timpului, reacţionând cu întârziere.

Halucinaţiile vizuale se manifestă prin imagini fantastice colorate, care caleidoscopic se schimbă. Halucinaţiile devin mai pronunţate când acesta are ochii închişi. Persoanele examinate au o dispoziţie ridicată. De regulă, la oamenii care nu ştiu că au consumat drogul apare senzaţia de frică, relaţii răutăcioase cu oamenii din jur şi neîncredere în sine. Aceştia sunt foarte sensibili la atingere, uneori pot reacţiona neadecvat. Pe toată perioada de intoxicaţie, el gândeşte logic. Contactul dintre alte persoane se stabileşte greu, dar este posibil. Intoxicaţiile grave au loc în cazul dereglărilor de gândire şi chiar al pierderilor de cunoştinţă.

Durata intoxicaţiei este de 6–12 ore, uneori ajunge până la 24 de ore. La sfârşitul perioadei de intoxicaţie, păstrează în memorie momentele pe care le-a trăit. La administrarea dozelor obişnuite (de regulă, la persoanele cu forma latentă a maladiilor psihice) sunt posibile recidive (flashback-uri) şi psihoze îndelungate.

Mecanismul de acţiune toxică

LSD-ul acţionează la nivelul sistemului nervos central şi periferic. Efectele asupra SNC sunt: dereglări senzoriale, psihice, unele dereglări somatice şi vegetative, de exemplu, hipertermie, hiperglicemie, tahicardie şi altele. Efectele asupra SNP sunt: tremur, midriază, contracţii uterine, hipotonie, bradicardie şi altele.

La baza efectelor toxice care se dezvoltă în urma acţiunii toxicului asupra SNC stă proprietatea dietilaminei acidului lisergic de a se implica în transmiterea impulsului nervos în sinapsele catecolaminergice şi serotoninergice.

Sistemul mediator serotoninergic al creierului este alcătuit din 10–20 de mii de celule (mai puţin de 1% de neuroni), corpii cărora sunt compact aşezaţi în partea ventrală a creierului medial, preponderent sub apeductul Silvius. Aceşti neuroni inervează toate regiunile SNC, îndeosebi, analizatorul optic, sistemul limbic, hipotalamusul (în normă, conţinutul serotoninei în diferite structuri ale creierului constituie 5–30 mg/mg de proteină).

La început se consideră că efectul principal al toxicului este capacitatea de a bloca receptorii postsinaptici, sinapsele cărora sunt formate din terminaţiile axonale ale neuronilor serotoninergici în porţiunile creierului inervate de aceştia. S-a demonstrat că efectul mai pronunţat asupra receptorilor serotoninergici este mai evidenţiat în cazul celor din subclasa 5HT2,

localizaţi preponderent în scoarţa creierului. Dar numai prin acest mecanism, efectul nu poate fi explicat, deoarece la momentul actual există multe serotoninolitice centrale, care posedă preponderent acţiune antagonistă asupra receptorilor 5HT2 ai serotoninei, dar nu au acţiune psihodisleptică. Datele obţinute în urma efectuării experimentelor reduc neclarităţile. S-a stabilit că dietilamina acidului lisergic nu numai că este antagonistul serotoninei, dar şi inhibă excitarea spontană a neuronilor serotoninergici, în acelaşi timp s-a stabilit că LSD-ul, în anumite concentraţii, poate servi ca antagonist al serotoninei, în special asupra receptorilor 5HT1a şi 5HT1c. Se consideră că substanţa excită mai întâi autoreceptorii din terminaţiile nervoase. Funcţia acestei inervaţii este de a inhiba excitarea neuronilor prin mecanismul interconexiunii inverse.

În urma acesteia, spre deosebire de efectele blocantelor serotononici clasice, în intoxicaţia cu LSD, concentraţia neuromediatorului în SNC creşte semnificativ (preponderent în formă legată). S-a stabilit că dietilamina acidului lisergic în doze efective nu blochează enzimele, care răspund de sinteza serotoninei (5-hidroxitriptofandecarboxilază) şi dezintegrarea ei (monoaminoxidaza) şi nici nu afectează mecanismul ei de transport în creier. Se presupune că serotonina în creier creşte datorită scăderii consumului ei în urma diminuării activităţii neuronilor. Acest fapt este demonstrat prin scăderea concentraţiei acidului 5-hidroxindolilacetic în urină, care se consideră metabolitul principal al serotoninei. La persoanele contaminate s-a stabilit apariţia în acelaşi timp a acestor modificări biochimice ale dereglărilor de comportament. În interiorul sistemului serotoninergic, dar şi în alte sisteme neuromediatorice strâns legate cu ea (catecolaminergică, colinergică, GABA-ergică) are loc dereglarea echilibrului proceselor de excitare şi inhibiţie, care corelează cu manifestările intoxicaţiei. Cercetările farmacologice, biochimice şi electrofiziologice asupra neuronilor au demonstrat că dietilamina acidului lisergic acţionează asupra sistemului catecolaminergic al formaţiunii reticulare şi asupra altor formaţiuni ale creierului.

Unele simptome ale intoxicaţiei, de exemplu, hiperactivitatea motorie, tahicardia, hipertensiunea, midriaza, hipertermia, arată că la intoxicaţi predomină SNS. Mediaţia dopaminergică a creierului este prezentată în trei compartimente ale creierului: strionigral, mezolimbic, frontal şi tuberoinfundibular. Corpurile acestor neuroni se află în substanţa nigra şi nucleul intergenicular al mezencefalului şi inervează corespunzător: *striatumul*,

structurile mezolimbice, porţiunea frontală a scoarţei cerebrale şi unele nuclee ale hipotalamusului. Dietilamina acidului lisergic activează neuronii dopaminergici în toate segmentele sistemului (acţiunii dopaminergice). Procesul de sinteză a neuromediatorului şi utilizarea lui în striatum, hipotalamus şi nucleele formaţiunii limbice se extind. Accelerarea utilizării mediatorului duce la scăderea concentraţiei de dopamină în structurile corespunzătoare ale creierului. Se activează şi alte sisteme catecolaminergice. În ultimul timp s-au obţinut date despre concentraţia de noradrenalină la animale la acţiunea dietilaminei acidului lisergic preponderent în mezencefal şi în hipotalamus. Probabil, LSD intensifică activitatea structurilor noradrenalinergice ale creierului (excitând α-adrenoreceptorii), în urma acesteia se intensifică eliberarea şi se dezvoltă deficienţa funcţională a noradrenalinei. Despre dereglarea sistemelor catecolaminergice în intoxicaţia cu LSD ne mărturiseşte faptul că introducerea aminazinei animalelor intoxicate ameliorează starea şi evoluţia intoxicaţiei, iar rezerpina (istoveşte rezervele catecolaminelor şi ale serotoninei în SNC) amplifică acţiunea dietilaminei acidului lisergic.

Mijloacele de protecţie medicală

Remediile specifice de protecţie lipsesc. Ca antagonişti specifici ai dietilaminei acidului lisergic pot servi neurolepticele. După cum se ştie, la baza efectului antipsihotic al acestor substanţe stă capacitatea de a bloca receptorii dopaminici (preponderent D-2 şi D-4 şi D-1), receptorii alfa-1 adrenergici şi 5HT2. În grupul neurolepticelor intră: derivaţii fenotiazinei, tioxantinei, butirofenonei, benzamidei. Aceste preparate pot fi folosite cu scopul prevenirii acceselor de panică, al restabilirii statusului psihic şi a capacităţii psihice. Cele mai eficiente preparate sunt aminazina (50–75 mg, i/m), trifluorperazina (2–6 mg, i/m), haloperidol (5–15 mg, i/m). Ţinând cont de faptul că neurolepticele blochează nu doar receptorii dopaminici, dar şi receptorii alfa-1, excitaţi de LSD şi receptorii HT-2, blocaţi de toxic, antagonismul dintre toxic şi preparat nu este complet, eficacitatea preparatelor fiind limitată. Intenţia de a mări eficienţa preparatelor prin mărirea dozei nu se admite, deoarece se va mări şi acţiunea lor colinolitică centrală, ceea ce duce la agravarea psihozei.

La apariţia agitaţiei psihomotorii, a stării de nelinişte, a fricii se pot indica preparate simptomatice, în particular – benzodiazepine (diazepam

2–10 mg *per os* sau i/m). Deoarece prin lumenul intestinal se elimină o cantitate mai mare de substanţă nemodificată, care este iarăşi resorbită, este raţional de a stimula eliminarea prin gastrosorbţie şi laxative.

Substanţe toxice capabile de a provoca delir

Capacitatea de a provoca delir o au toate substanţele colinoblocante cu acţiune centrală. Din cele mai vechi timpuri sunt cunoscute intoxicaţii cu plante, care conţineau aşa alcaloizi ca: atropina şi scopolamina.

Substanţele capabile să producă efectul psihotomimetic al unor colinolitice:

1) Atropină – 0,28–0,12 mg;
2) Scopolamină – 0,04–0,06 mg;
3) Pentafen –3,0–4,0 mg;
4) Amizil – 0,1–1,0 mg;
5) Ditran – 0,04–0,12 mg.

Capacitatea de a provoca delir o mai au şi preparatele neuroleptice şi unele antidepresante triciclice, care în doze mari pot cauza blocarea receptorilor M-colinergici centrali.

Manifestările de bază ale delirului:

- starea de nelinişte;
- dereglarea aprecierii stării proprii;
- confuzie mintală;
- halucinaţii;
- dereglarea contactului cu cei din jur;
- dereglarea coordonării mişcărilor;
- hiperreflexie;
- amnezii;
- agitaţie.

Cel mai toxic reprezentant al acestui grup este substanţa cu denumirea condiţională de Benzodiaxipină (derivat al eterului chinucledinilbenzolat), primit ca armă chimică psihotomimetică de dotare în unele state.

Tabelul 27

Gradele gravității intoxicației acute

Gradul gravității	Manifestările de bază	Fazele evoluției
Până la apariția psihozei	Reducerea activității, înrăutățirea stării subiective	Nu se urmăresc
Ușoară	Stări maniacale și halucinogene	Astenie cu stare reziduală
Medie	Apariția primelor semne de delir	Obnubilare, primele semne de delir, somn critic, astenie
Gravă	Delir, stare delirioasă	Obnubilare, delir, somn critic, astenie
Foarte gravă	Delir, comă	Obnubilare, delir, comă, astenie (este posibilă dezvoltarea encefalopatiei)

Substanța BZ

Proprietățile fizico-chimice. Toxicitatea

Denumirea chimică: eterul 3-chinuclidil al acidului benzilic; eterul 3-chinuclidil al acidului difenilglicolic; 3-chinuclidilfenilglicolat. Denumirea condiționată în SUA: BZ. Această substanță a fost descoperită pentru prima dată în anul 1955 de către Dj. Bil și după determinarea de către L.Abud a activității psihice înalte, în anul 1961 a fost utilizată în calitate de toxic de luptă în armata SUA. În anul 1962, în arsenalul chimic Pain-Blaff SUA s-a început producerea industrială a toxicului.

Este o substanță cristalină, dură, fară miros și gust, persistentă la temperatură, insolubilă în apă. Forma planificată de aplicare este aerosol. Doza toxică medie pentru un om este de 0,1 mg/l/min/m^3, doza medie letală este de 1,1 mg/l/m^3. Poate fi utilizată în acte de diversiune.

Toxicocinetica

Substanța pătrunde în organism prin plămâni, datorită inhalării aerosolului sau prin tractul gastrointestinal la consumarea apei și a produselor alimentare contaminate, nemijlocit prin piele, BZ nu pătrunde. În organism, BZ ușor străbate bariera hematoencefalică. Astfel, cercetările în care toxicul a fost marcat cu un izotop radioactiv arată că benzodiazipina rapid pătrunde în creier și după 2 min. de la introducerea intravenoasă la animalele de laborator se distribuie la maxim în majoritatea structurilor

cerebrale. BZ se repartizează în structurile cerebrale în următoarea ordine: corpul striat, cortexul emisferelor, hipocamp, hipotalamus. Nimerind în creier, BZ se leagă ireversibil cu colinoreceptorii și îi scoate din funcție timp de câteva zile. Stabilitatea complexului toxic-receptor determină durata psihozei, care se dezvoltă la infectați. Partea toxicului care nu se leagă cu receptorul este inactivată foarte repede din cauza hidrolizei. Se elimină cu urina în forma neschimbată.

Principalele manifestări ale intoxicației

La efectuarea experimentelor pe animalele de laborator, în cazul intoxicațiilor cu BZ, după o scurtă perioadă de timp se observă dereglarea comportamentului. La început se dereglează mișcările animalelor (devin lente, nesigure, scad), apoi dispar reacțiile la stimulii externi.

Animalele intoxicate, în cele mai multe cazuri, stau întinse sau se mișcă fără scop, nefiind capabile să depășească obstacolele. Dereglarea comportamentului spontan se păstrează timp de 6–8 ore. Ulterior se observă slăbiciuni și dereglări vegetative. Ele se manifestă prin tahicardie, uscăciune a mucoasei nazale, midriază. Prin metodele electrofiziologice se determină schimbarea activității bioelectrice a creierului, apar unde lente cu amplitudine mare. Tabloul intoxicației cu BZ la oameni apare peste 15–20 min. după expunere. Acesta este asemănător cu tabloul clinic al intoxicațiilor cu alte colinolitice. Simptomatica include: dereglări vegetative, somatice și psihice. În urma acțiunii benzodiazipinei în doze mici prevalează simptomatica vegetativă. În același timp se observă o stare de inhibiție psihică, indiferență față de mediul înconjurător și încetinirea procesului de gândire. Gândirea și atenția sunt funcții ale creierului mai sensibile la acțiunea psihomimeticului, dereglarea acestora duce la pierderea completă a funcției mintale. Inspirația aerosolilor de BZ în concentrații ridicate duce la dezvoltarea intoxicației.

În cazurile intoxicațiilor ușoare cu BZ, contactul cu mediul înconjurător se păstrează în pofida stării psihice de obnubilare. Bolnavii par să fie zăpăciți, însă sunt capabili să îndeplinească indicațiile personalului medical sau a comandanților. În intoxicațiile de gravitate medie se dezvoltă delir halucinogen. Comportamentul bolnavilor, în aceste cazuri, este determinat de halucinațiile pe care le trăiesc. Ei pot efectua acțiuni nemotivate. Un exemplu tipic de manifestare a intoxicației în astfel de cazuri este agitația

psihomotorie. În această stare, infectaţii nu reacţionează la obstacole, prezintă agresivitate şi rezistenţă la încercările altora de a le limita activitatea.

Tabelul 28

Evoluţia intoxicaţiei cu BZ

Timpul de la începutul intoxicaţiei, ore	Manifestări
1–4 ore	Ameţeli, dereglarea mersului şi a vorbirii, xerostomie, midriază, pareză de acomodare, tahicardie, vărsături, hiperemie, înţepenire, confuzie mintală, (care trece în stupoare).
4–12 ore	Dificultăţi de concentrare, pierderea gândirii logice, pierderea conexiunii cu mediul înconjurător, halucinaţii vizuale, auditive şi tactile, delir, comportament agresiv, instabilitate emoţională, dereglări în coordonarea mişcărilor, piele hiperemiată, tahicardie marcată, retenţia urinei.
12–46 ore	Creşterea simptomaticii, agitaţie psihomotorie, comportament imprevizibil, restabilirea treptată la normal timp de 2–4 zile, după ieşirea din această stare – amnezie completă a evenimentelor trăite în timpul intoxicaţiei.

Acest contingent de bolnavi necesită escortă personală, fixarea pe brancarde, izolarea în izolatoare pentru bolnavii cu psihoză. E. F. Bagin (1997, 1985) a studiat pe sine acţiunea dozelor mari a unor preparate colinolitice, el acorda atenţie la trăirea halucinaţiilor, care în intoxicaţii par a fi absolut reale. În această perioadă, contactul cu bolnavul şi îndeplinirea sarcinilor fizice sau mintale sunt imposibile. Din cauza acţiunilor nemotivate şi neadecvate (dependente de trăirile pe care le au), bolnavii devin periculoşi. În cazurile grave de intoxicaţii cu BZ, bolnavii sunt în comă şi adinamie.

Trebuie de menţionat faptul că forme letale de infectare cu BZ nu apar. Însă vara, în perioada căldurilor mari, când trebuie aplicate mijloace de protecţie a pielii cu acţiune de izolare, moartea poate surveni din cauza afecţiunilor combinate: supraîncălzirea organismului şi intoxicaţia cu BZ. De regulă, bolnavii se vindecă complet la etapele de evacuare în campanie: bolnavii cu forme uşoare – în punctul medical al brigăzii; bolnavii cu delir şi comă – în detaşamentul medical independent sau în spitalul militar.

Mecanismul de acţiune toxică

La baza mecanismului de acţiune toxică al BZ-ului stă blocul structurilor colinergice muscarino-sensibile în creier şi dereglarea funcţiilor mediatorului (acetlicolinei) în sinapsele sistemului nervos central. BZ este un colinolitic central puternic, care se leagă cu M-colinoreceptorii din creier. Caracterul de distribuire a substanţei BZ la nivelul sistemului nervos central este în concordanţă cu densitatea M-colinoreceptorilor din structurile creierului: corpul striat, scoarţa emisferelor, hipocamp, hipotalamus, cerebel. Este cunoscut faptul că acetilcolina are un rol important în asigurarea echilibrului proceselor de excitaţie şi inhibiţie în SNC, iar mecanismele colinergice stau la baza mai multor forme de comportament, inclusiv a celui de instruire şi memorie. De aceea, blocul colinoreceptorilor sistemului nervos central provoacă dereglarea activităţii psihice a pacientului.

Influenţa psihomimetică la nivelul transmiterii impulsului colinergic nu se limitează cu blocul colinoreceptorilor postsinaptici. BZ acţionează şi asupra receptorilor presinaptici, activitatea cărora controlează eliminarea acetilicolinei din terminaţiile nervoase şi intensitatea consumării ei. După mecanismul legăturii de reîntoarcere, excitarea receptorilor cu acetilcolină inhibă eliminarea şi consumul ei. În plus, toxicul provoacă stimularea descinderii acetilcolinei în fanta sinaptică de către acetilcolinesterază. BZ inhibă şi activitatea colinacetilazei, încetinind procesul de sinteză a acetilcolinei. Ca urmare, depozitele de acetilcolină în sistemul nervos central scad (în normă, cantitatea de acetilcolina în creier este 10–30 nM/gr; viteza distrugerii – 10–30 nM/gr/min.).

Reducerea acetilcolinei are o valoare funcţională. Acest fapt este demonstrat prin corelaţia dintre nivelul redus de acetilcolină în creier şi comportamentul animalelor, care apare în urma acţiunii substanţei BZ. În afară de acţiunea colinolitică centrală, se blochează şi sistemele colinoreactive periferice.

Aceasta ar putea explica dezvoltarea dereglărilor vegetative observate în intoxicaţiile cu BZ, deoarece în sistemul nervos central există o legătură strânsă între neuroni, iar transmiterea impulsului nervos se realizează prin intermediul diferitor mediatori; în cazul intoxicaţiilor cu BZ, pe lângă dereglările mecanismelor colinergice ale creierului, se observă, de asemenea şi dereglarea sistemelor noradrenergice, dopaminergice, serotoninergice. Multe dintre simptomele tipice pentru intoxicaţia cu BZ (de exemplu: accesele de agitaţii psihomotorii), pot fi explicate prin hipereactivitatea

mediatorilor adrenergici din creier. Nu se poate exclude și faptul că în doze mari, benzodiazipina poate să încetinească sinteza și captarea, după reîntoarcere, a catecolaminelor în sinapsele creierului.

Măsurile de protecție medicală

Remediile medicale de protecție

Ca antidoturi specifice (antagoniști funcționali) în intoxicațiile cu colinolitice, în general și cu BZ, în special, se utilizează colinomimeticele indirecte: inhibitorii colinesterazei reversibili, capabili să pătrundă prin bariera hematoencefalică, de exemplu: galantamina, ezerina, aminostigmina etc. Dezavantajul inhibitorilor reversibili ca antidoturi ale BZ este acțiunea lor de scurtă durată.

Substanțele inhibă activitatea enzimei pentru câteva ore, în timp ce toxicul se leagă cu receptorul foarte dur și pe un timp mai îndelungat (câteva zile). În acest sens, administrarea unitară a antidoturilor nu este suficientă și sunt posibile recidive ale intoxicației. Administrarea repetată a inhibitorilor reversibili devine mai puțin eficace.

Acest lucru a dus la precăutarea preparatelor de alt tip pentru contracararea psihozei, de exemplu, a inhibitorilor ireversibili ai colinesterazei (fosforiltiocoline). Însă, toxicitatea înaltă și spectrul terapeutic mic împiedică utilizarea lor în practica medicală. Doza inițială și durata de administrare a inhibitorilor reversibili este determinată de severitatea intoxicației. Este rațional ca aceste preparate să fie administrate cât mai repede, chiar și la apariția primelor semne de intoxicație. Dar este important să se stabilească dacă dereglările psihice sunt cauzate de acțiunea colinoliticelor, dar nu a psihodislepticelor, care au un alt mecanism de acțiune sau a neurotoxicelor în doze capabile să provoace psihoză (carbamați, GABA-litice).

Deoarece acest lucru nu poate fi îndeplinit rapid, înainte de administrarea antidotului, bolnavul trebuie să fie supravegheat, pentru a fi convinși că la baza procesului stă un mecanism anticolinergic (orientându-se după caracterul dereglărilor vegetative și particularitățile dereglărilor psihice). În intoxicațiile ușoare cu BZ, pentru restabilirea funcțiilor normale ale activității psihice, preparatele se administrează i/m: sol. Aminostigmină – 2 ml (0,1%); sol. Galantamină – 2 ml (0,5%); sol. Enzerină – 2ml (0,05%). Dacă efectul terapeutic nu este complet, atunci preparatele trebuie administrate repetat la fiecare 30–60 minute, până la dispariția simptomelor de intoxi-

ație. În cazul intoxicațiilor de gravitate medie și severă este recomandată administrarea precoce și multiplă a inhibitorilor colinesterazei.

Aminostigmina, în primele trei zile, trebuie administrată de 3–5 ori pe zi. Galantamina trebuie administrată i/m sau i/v (1%), câte 2–4 ml. Apoi, peste 30–40 de minute – câte 1–2 ml, până la apariția efectelor pozitive. Luând în considerație faptul că pe lângă mecanismele colinergice, în acțiunea BZ asupra creierului sunt implicate și alte mecanisme, în cazul intoxicațiilor severe, diminuarea efectelor patologice doar cu ajutorul colinomimeticelor este imposibilă. Lupta cu agitația psihomotorie este foarte complicată, dar foarte importantă. Dintre medicamente, cu acest scop se utilizează neurolepticele, care nu au acțiune colinolitică, de exemplu, sol. Triftazina (0,2%) –1 ml. În afară de neuroleptice, pentru combaterea agitației psihomotorii se pot folosi și remedii simptomatice: benzodiazepine și analgezice opioide (sol. Promedol de 2% – 2,0 ml, i/m).

Pentru ameliorarea dereglărilor condiționate de acțiunea colicrgică periferică (tahicardie, xerodermie, dereglări intestinale, retenție de urină) și mărirea acțiunii antidoturilor se recomandată administrarea inhibitorilor colinesterazei, nepenetrabili prin bariera hematoencefalică, de exemplu: Prozerina (0,05%) – 3–5 ml, i/m. În caz de tahicardie pronunțată sunt recomandate preparate din grupul β-adrenoblocantelor (Propanol), care trebuie administrate i/m, în doză de 2 ml (0,25%). Blocând β-receptorii nodului sinoatrial și având efect de membranostabilizatoare, aceste preparate înlătură acțiunea simpaticomimetică nocivă a adrenalinei asupra cordului, normalizând ritmul cardiac. După jugularea manifestărilor psihozei acute, bolnavii care au complicații în formă de sindrom psihoastenic sau psihoorganic, trebuie evacuați în instituțiile medicale specializate, fiind supravegheați de psihiatri. Perioada de supraveghere se apreciază la fiecare caz în parte, luând în considerație gradul intoxicării suportate.

Substanțele toxice, capabile să cauzeze dereglări fiziologice specifice ale organismului, fără a provoca psihoze modulate și halucinații

Caracteristica generală și toxicitatea

Conform opiniilor specialiștilor din SUA și ale celor din țările blocului NATO, substanțele toxice, fiziologice, capabile temporar să deregleze capacitatea de acțiune a oamenilor, sunt cele care pot provoca dereglări ale diferitor funcții ale organismului, cu excepția dereglărilor psihotice și a halucinațiilor pronunțate.

Toxicele fiziologice sunt capabile să cauzeze:

– dereglări ale funcţiei tractului digestiv (enterotoxina stafilococică);

– schimbări ale percepţiei durerilor;

– slăbiciune generală pronunţată, urmată de hipotenzie arterială şi hipotonie musculară;

– dereglări temporare ale altor funcţii ale organismului, coordonarea mişcărilor, dereglări auditive şi vizuale, dereglări ale termoreglării corpului.

Mecanismul de acţiune al acestor substanţe este diferit. În ultimul timp, o atenţie deosebită se acordă substanţelor care pot provoca dereglări ale percepţiei durerii. (substanţelor algogene).

Unele toxice care au capacitatea de a reduce percepţia durerilor au acţiune cu efect similar morfinei. S-a demonstrat că acţiunea acestor toxice este legată cu influenţa lor asupra sinapselor histaminice şi peptidergice ale SNC şi asupra metabolismului mediatorilor acestor sinapse din SNC. În continuare se descrie mecanismul de percepţie a durerilor şi a deprinderilor de comportament.

Metabolismul histaminei

Histamina îndeplineşte un rol important în dezvoltarea reacţiilor la provocarea durerilor, a stărilor de şoc şi a unor maladii alergice. Ea se sintetizează din histidină, prin catalizarea cu enzima histidindecarboxilază. În cazul şocului traumatic şi al combustiilor, în locul traumei şi în ţesuturile organelor interne creşte activitatea şi concentraţia acestei enzime. Conţinutul histaminei se măreşte şi în cazurile unor stări alergice (în piele – în caz de utricării, în ţesutul pulmonar – în caz de astmă bronşică etc.). Dezvoltarea reacţiilor alergice de tip şoc anafilactic are loc în urma eliminării histaminei şi a creşterii concentraţiei acesteia în sânge. În ţesutul nervos al SNC, histamina îndeplineşte rolul neuromediatorului şi neuroreglatorului. O cantitate mai mare a histaminei se determină în structurile subcorticale ale creierului (în hipotalamus).

În mare măsură, efectele fiziologice sunt legate cu neuropeptidele cerebrale.

Neuropeptidele cerebrale

În ultimul deceniu s-a demonstrat că unele polipeptide ale sistemului nervos, în concentraţii mici, îndeplinesc funcţia de mediatori, modulatori, neurohormoni şi analgezice, influenţează excitabilitatea neuronilor, joacă un rol important în dezvoltarea legăturilor dintre neuroni şi influenţează deprinderile compartamentului omului şi animalelor.

Structura unor polipeptide cerebrale

Substanţa P-undecaptid este unul dintre primele polipeptide din ţesutul cerebral; are acţiune multilaterală: influenţează asupra tonusului peretelui vascular, îndeplineşte funcţia modulatorului în sinapsele neuronilor sensibili ai SNC, schimbă sensibilitatea lor faţă de analgezice şi alte substanţe fiziologice active, contribuie la instruirea mai rapidă a animalelor.

Peptidele din ţesutul cerebral din regiunea hipofizului şi a hipotalamusului sunt foarte importante. Ele reglează procesele metabolice şi reacţiile de compartament, manifestă alte efecte specifice. S-a demonstrat că un şir de peptide pot stimula eliberarea hormonilor lobului anterior al hipofizei (factorii relizing) şi împreună cu aceasta au acţiune neurotropă specifică. Astfel, tiroliberina – tripeptid (Glu-Gis-Pro) contribuie la mărirea activităţii motorice, iniţiată de inhibitorii MAO, care reduc acţiunea fenobarbitalului şi pot contracara convulsiile provocate de stricnină. Neurohormonii somatostatina şi liuliberina au efecte contrare. Tiroliberina este considerată ca un polipeptid cu acţiune puternică de reducere a temperaturii corpului.

În anii '70 ai secolului XX, în ţesuturile creierului diferitor animale au fost determinaţi receptori, cu care se leagă specific morfina şi alte preparate opioide; ei au primit denumirea de receptori *opiaceeci*. Mai târziu au fost delimitate polipeptide, care pot reacţiona specific cu astfel de receptori.

Aceste peptide constituite, de regulă, din 20–30 de aminoacizi au acţiune analgezică îndelungată şi au primit denumirea de *endorfine*. Sunt delimitate şi peptide scurte, care au efect analgezic mai slab, ele au primit denumirea de *encefaline*. Este stabilit că encefalinele şi endorfinele pot influenţa asupra stării emoţionale a afectelor şi a stresurilor. Aceste substanţe sunt considerate structural ca fragmente ale hormonului β-lipotrop. Bradichinina are acţiune contrară.

Unele neuropeptide (aşa-numitele peptide conectoare) joacă un rol important în formarea anumitor reflexe condiţionate şi a anumitor deprinderi. Astfel de peptide au fost obţinute din creierul animalelor, la care au fost formate anumite reflexe condiţionate şi în urma experimentelor s-a demonstrat că introducerea acestor peptide altor animale, care n-au trecut instruirea, formează aceleaşi deprinderi. Astfel, hexapeptidul „amilina" se formează după acţiunea sunetelor care au o frecvenţă şi o durată anumită. Polipeptidul scotofobina (constituit din 15 aminoacizi) este legat cu fri-

ca de întuneric. Polipeptidele cromodiopsine pot fi depistate în creierul animalelor după formarea reflexului condiționat la o anumită culoare. Se consideră că acțiunea lor este bazată pe formarea legăturilor specifice cu anumite grupuri de neuroni și sinapse, în urma căreia se măresc conductibilitatea și labilitatea legăturilor dintre neuroni (de aici a apărut și denumirea de peptide conectoare).

Astfel, prin cercetările ultimelor decenii ale secolului XX s-a demonstrat rolul important al unor polipeptide în funcționarea SNC. S-a determinat că acestea sunt foarte importante în reglarea unor reacții fiziologice centrale, în special a celor vasculare, la provocarea durerilor, a reacțiilor de termoreglare, ale somnului, ale memoriei, în special ale reflexelor condiționate, ale deprinderilor de comportament și ale altor funcții specifice ale creierului omului. De aceasta, cercetările contemporane ale proceselor de reglare a activității SNC a omului prin reglarea metabolismului neuropeptidelor se află în centrul atenției specialiștilor din domeniile neurofiziologiei, farmacologiei și biochimiei. Aceste realizări se folosesc și în domeniul chimiei și toxicologiei militare, îndeosebi, în elaborarea substanțelor capabile să deregleze comportamentul omului și în cercetarea metodelor de control al acestuia.

Substanțele narcotice și analgezice agoniste ale receptorilor pentru opioide cu acțiune asemănătoare morfinei

După descoperirea în 1943 a substanței LSD s-au început cercetările farmacologice și biochimice ale psihodislepticului. S-a determinat că preparatul, pe lângă acțiunea halucinogenă, are și acțiune analgezică pronunțată și alte efecte. După caracterul acțiunii asupra organismului, LSD intră în grupul substanțelor agoniste ale receptorilor serotoninici de tip D. Efect analgezic similar are morfina și alți alcaloizi ai opiumului, care intră în grupul antagonistelor receptorilor serotoninici de tip M și D. S-a determinat că morfina și alți alcaloizi ai opiumului concurează cu encefalinele-liganzii endogeni ai receptorilor morfinoanalogici, care au efect analgezic pronunțat. Encefalinele sunt fragmente ale oligopeptidelor encefalinice tăiate de la β-lipoproteina de endopeptidazele în poziția 61–65 a capătului C al nucleoproteidei.

Mai bine studiate sunt pentapeptidele: tir-gli-gli-fen-met (metenkefalina) și tir-gli-gli-fen-lei (len-enkefalina), conținutul cărora în țesuturile

creierului animalelor este diferit. Astfel, în țesutul creierului porcului, cantitatea metenkefalinei este de 4 ori mai mare, decât cea a len-enkcefalinei, pe când în țesutul creierului boului, conținutul len-enkefalinei este mai mare. Prin urmare, enkefalinele reacționează cu receptorii morfioanalogici, ca agoniști ai morfinei. Distribuirea regională a enkefalinelor în țesutul cerebral al șobolanului, porcului, boului și al maimuței este asemănător cu distribuirea receptorilor morfinei. Însă s-au determinat și unele deosebiri. Astfel, în țesutul nucleului mindalevid al maimuțelor nu sunt determinate concentrații mari ale enkefalinelor, cu toate că numărul receptorilor morfinici în această formațiune anatomică este cel mai mare. Au fost și alți factori, care necesită cercetări în continuare. Astfel, în țesutul cerebral al maimuțelor, în afară de nucleul mindalevid s-au determinat cantități semnificative de receptori morfinici în talamus, în capul nucleelor corpului caudal, în hipotalamus și *locus coeruleus*, unde sunt concentrate neurocitele, în care mediatorul chimic este noradrenalina. Altă formațiune anatomică a creierului medial, unde s-au determinat receptori morfinici plasați compact este substanța *nigra*, aici sunt concentrați neuronii dopaminergici. De aici a reieșit concluzia că două sisteme de bază catecolaminergice (noradrenalinergică și dopaminergică) ale SNC al animalelor, mamifere sunt legate direct cu receptorii morfinici.

Enkefalinele sunt pentapeptide, formate în țesutul cerebral al SNC al mamiferilor din endorfine, care la rândul său ocupă în β-lipoproteine poziția 60–91 a consecutivității aminoacidice. În ultimele decenii ale secolului XX, în urma multiplelor cercetări s-a demonstrat că receptorii morfinici sunt o familie separată de receptori ai SNC al mamiferelor, care selectiv reacționează cu alcaloizii opiumului. Astfel, în literatura periodică se folosește un termen nou – *receptori pentru opioide.*

Agoniștii receptorilor pentru opioide

În prezent s-a demonstrat că în sistemul nervos și în alte organe și țesuturi ale mamiferelor, receptorii pentru opioide există în formă de diferite subpopulații: μ-, β-, γ-, κ-, σ-. Se divizează și alte subpopulații ale receptorilor pentru opioide, care răspund de efectuarea: efectelor analgezice, a depresiei respiratorii, a analgeziei spinale, a miozei; a efectului sedativ și de provocarea grețurilor, a vomei și alte efecte. Există două zone de bază de localizare a receptorilor pentru opioide: spinală și supraspinală. În substanța Roland a cornului posterior 1,2 și 5 al măduvei spinării are loc

inhibiția emisiei substanței P-neurotransmițatorului, inițial nociceptiv, prin activarea receptorilor presinaptici μ-, β-, κ- în terminațiile fibrelor aferente. La nivelul localizării supraspinalice, receptorii μ- participă în procesele antinociceptice, iar receptorii σ- joacă rolul de modulator. Are loc activarea eliminării aminelor biologice (a noradrenalinei și a 5-oxitriptaminei).

Tabelul 29

Clasificarea preparatelor analgezice

Tipurile de substanțe	Mecanismul de acțiune farmacologică	Preparatele farmacologice
A. Substanțele cu acțiune preponderent centrală		
A_1 Analgezice opioide A_2 Preparatele analgezice neopioide cu acțiune centrală A_3 Substanțe cu acțiune mixtă	1.1 Agoniști ai receptorilor pentru opioide 1.2 Agoniști-antagoniști 2.1 α_2-Adrenomimetice 2.2 Blocantele canalelor de Na 2.3 Inhibitorii capturării, reîntoarcerii monoaminelor (serotoninei, noradrenalinei) 2.4 Antagoniști ai aminoacizilor excitabili 2.5 Blocantele receptorilor histaminici H_1 2.6 Blocantele canalelor Ca^{2+} 2.7 Inhibitori ciclooxigenazei SNC cu acțiune opioidă și neopioidă	Morfină, fentanil, alfentanil, sufentanil, buprenorfină, nalbufină, butorfanol, pentaszocină Clofelin, guanfacină Carbazepimă, difenin, mexilegen etc. Aminotriptamină, imizină etc. Ketamină, dextromorfan, memantină etc. Dimedrol etc. Verapamil, nimodipin Paracetamol Tramal
B. Substanțe cu acțiune preponderent periferică		
BI inhibitori ai ciclooxigenazei în sistemul nervos	Preparatele nesteroide cu acțiune antiinflamatoare	Salicilate, analgina, acid acetilsalicilic

Agoniştii μ-receptorilor provoacă analgezie, inhibiţie respiratorie, greţuri, vomă şi alte efecte. În funcţie de structura şi doza liganzilor există deosebiri în manifestarea efectelor toxice, în viteza şi durata acţiunii. Se delimitează agoniştii „puri": morfina, fentanil, petidina şi alţii. Alte substanţe ca antagonişti „puri" sunt: naloxonul şi altele. În grupul trei intră preparatele cu acţiune mixtă, care reacţionează diferit cu diverse subpopulaţii de receptori pentru opioide. După acţiunea şi durata efectului analgezic, analgezicele opioide sunt divizate în: analgezice cu acţiune slabă (codeina etc.), analgezice cu acţiune medie (tramadol, petidina etc.) şi analgezice cu acţiune puternică (morfina, fentanil etc.). Pentru agoniştii μ- receptorilor (morfinei, peptidinei, fentanilului etc.) sunt caracteristice acţiunea analgezică, de depresie, de inhibiţie respiratorie, de provocare a bronhoreei, miozei, laringospasmului, bronhospasmului, hipersalivaţiei, hipotermiei, hipotenziei, a spasmului sfincterilor şi alte efecte. Pentru agoniştii receptorilor (nalbufina, pentazocina, butorfanol etc.) sunt caracteristice: tahicardia, tahipneea, midriaza, analgezia, euforia, provocarea halucinaţiilor şi altele. Aprecierea simptomelor arătate are o semnificaţie importantă pentru diagnosticul diferenţial al intoxicaţiilor.

Tabelul 30

Caracteristica acţiunii analgezicelor la diferite subpopulaţii de receptori pentru opioide la mamifere

Preparatele medicamentoase	Receptorii pentru opioide		
	de tip μ-	de tip γ-	de tip δ-
Morfină	Agonistă	Nu este activă	Nu este activă
Peptidină	–	–	–
Fentanil	–	–	–
Tramadol	Agonistă	–	–
Buprenorfină	Parţială	Antagonistă	Agonistă
Pentazocină	Antagonist slab	Agonistă	Agonistă
Butornfanol	–	–	Nu este activ
Nalbufină	Agonistă	–	Agonistă
Nalorfină	–	Agonist parţial	Agonistă
Naloxon	–	Antagonist	

Toxicologia analgezicelor opioide. Evaluarea toxicității la oameni

Chiar de la primele cercetări s-au obținut rezultate pozitive, în ceea ce privește toxicologia fentanilului și a analogilor săi. În 1976, în lucrările lui Van-Becker au fost comparate activitatea analgezică a carfentanilului cu cea a morfinei, mepiridinei, fentanilului și a câtorva analogi ai săi, în urma cărora s-a observat că carfentanilul este de 10000 ori mai activ decât morfina: ED_{50}= 0,32 mkg/kg (la șoareci); iar raportul LD_{50}/ED_{50} = 10600. Coeficientul de lipofilitate a analogului fentanilului este mare.

Tabelul 31

Activitatea analgezică, toxicitatea și lipofilitatea analgezicelor opioide (experimente pe șoareci), coeficientul lor de lipofilitate

Analgezicele opioide	Activitatea analgezică		LD_{50}/ED_{50}	LD_{50}, mg/kg	Coeficientul octanol/apă
	în raport cu morfina	ED_{50}*, mkg/kg			
Morfina	1	3200	70	225	1,4
Mepiridina	0,5	6400	5	32	40
Metadonul	4	800	12	9,6	120
Fentanul	300	10,7	300	3,2	800
Sufentanul	4500	0,71	25000	17,8	1800
Alfentanul	75	42,7	1100	47	150
Remifentanilul	220	14,5	33000	478,5	18
Carfentanilul	10000	0,32	10600	3,25	>2000

Notă:* Valorile calculate pe baza ED_{50} la șoareci și a datelor relative ale activității analgezice.

Conform datelor reprezentate în tabelul 31, rezultă că:

- dupa acțiunea analgezică, fentanilul depășește morfina de 300 de ori, iar carfentanilul – de 10000 de ori; analogii fentanilului ocupă un loc intermediar;
- în cazul fetanilului, LD_{50} este mai mare decât ED_{50} de 300 de ori, în cazul carfentanilului – de 10600 de ori, iar pentru unii analogi ai fentanilului, este și mai mare;
- coeficientul de lipofilitate, de regulă, este mare; în cazul fentanilului, al sufentanilului și al carfentanilului coeficientul de partiție în octanol/apă este mai mare decât cel al somanului. Aceasta este una dintre cauzele pătrunderii rapide a fentanilului și a analogilor săi în creier.

Carfentanilul posedă o actiune analgezică mai puternică, fiind comercializat sub numele de „wildnil" şi utilizat în cazul animalelor sălbatice mari (elefanţi, rinoceri, lupi), în calitate de imobilizant incapacitant.

Fentanilul şi carfentanilul sunt de 140 şi respectiv 700 de ori mai efective decât morfina; doza letală a fentanilului fiind de 33 de ori mai mică şi respectiv de 50 de ori mai mică decât cea a morfinei.

În prezent, fentanilul şi analogii săi sunt utilizaţi în domeniul medicinei şi al veterinăriei. Datele privind dozele acestora pentru oameni şi utilizarea acestor preparate în condiţii paşnice prezintă un mare interes pentru chimia şi toxicologia militară.

În medicina clinică, fentanilul este utilizat sub formă de săruri (de citrat, etc.), în chirurgie, pentru premedicaţie se aplică soluţii apoase (1–2 ml, 0,005% sol.), administrate intramuscular, intravenos, subcutanat. Analgezia şi pierderea contactului cu mediul înconjurător se instalează peste 1–2 minute. Durata acţiunii (30 min) depinde de sensibilitatea individuală. Administrarea repetată, în caz de necesitate, se efectuează la intervalul de 30 de minute.

Pentru sporirea efectului, fentanilul şi analogii săi se utilizează în asociere cu neurolepticele şi tranchilizantele (droperidol etc.).

În afară de fentanil, în practica chirurgicală se utilizează şi sufentanilul, alfentanilul etc. Sufentanilul se caracterizează printr-o durată de acţiune mai scurtă, fiind un analgezic mai eficient, utilizat sub formă de aerosol, prin căile respiratorii superioare. Alfentanilul are o viteză de acţiune mai rapidă decât fentanilul. Dozele pentru oameni sunt prezentate în tabelul precedent. Acesta este aplicat în formă de aerosol, inclusiv şi în forme incapsulate în liposomă.

În tabelul 32 sunt date referitoare la toxicitatea fentanilului şi a analogilor săi în comparaţie cu toxicul organofosforic sarin.

Dacă la om sensibilitatea centrului respirator faţă de agoniştii receptorilor pentru opioide este înaltă, atunci raportul LD_{50}/ED_{50} este de 2 ori mai mic decât la şobolani.

Tabelul 32

Toxicitatea sarinului în comparaţie cu cea a fentanilului şi a analogilor săi pentru organismul uman la introducerea pe cale intramusculară (dozele sunt calculate conform datelor din literatură)

Analgezicele opioide	ED_{50}		LD_{50}, (mg/kg)	Raportul LD_{50}/ED_{50}
	Mcg/om	Mcg/kg		
Sarin	210	3	0,015	5
Morfină	10000	143	5	35
Fentanil	330	4,7	0,15	150
Alfentanil	130	1,7	1,1	550
Sufentanil	35	0,5	0,5	12500
Carfentanil	25	0,35	0,1	5300

Agoniştii receptorilor pentru opoide – fentanil, carfentanil şi alte analgezice – substanţe cu efect anxiolitic. Metodele de luptă cu terorismul în sec. al XXI-lea

În anii '80 ai secolului XX, în SUA şi alte ţări ale lumii au fost elaborate cerinţe noi faţă de toxinele care pot deregla capacitatea de acţiune de luptă.Toxinele care pot deregla capacitatea de acţiune de luptă din generaţia nouă trebuie să posede următoarele proprietăţi:

- trebuie să posede acţiune rapidă, când efectul substanţei apare în câteva secunde (în cazul toxicelor care pot deregla capacitatea de acţiune de luptă, acesta apare în cateva minute);
- în cazul afectării, primele simptome ar trebui să se manifeste prin pierderea cunoştinţei şi întreruperea contactului cu mediul înconjurător în câteva secunde (ceea ce lipseşte în cazul benzodiazipinei);
- cele mai mici doze toxice, capabile să provoace aceste efecte, trebuie să fie cu 1–3 grade mai joase decât la benzodiazipină;
- simptomele intoxicaţiei nu trebuie să fie acompaniate de comportamentul agresiv al persoanelor contaminate (ceea ce este caracteristic pentru LSD);
- trebuie să existe un antidot capabil să restabilească rapid starea pacientului (în cazul substanţei benzodiazipinei, antidotul ameliorează starea pacientului şi favorizează decursul tratamentului).

În anii '70, în urma acumulării cunoştinţelor obţinute din experienţe şi în urma utilizării drogurilor în practica medicală, s-a constatat că multe substanţe posedă particularităţile enumerate.

Deja primele rezultate au demonstrat că opiaceele întrec celelalte substanțe după doza toxică, capabilă să deregleze capacitatea de acțiune a acestora în cel mai scurt timp. Doza toxică pentru om este de 10^{-3}–10^{-5} mg/min/l.

Ceea ce ține de caracterul acțiunii lor asupra organismului, opiaceele creează un efect de calmare și relaxare. Astfel a apărut un nou grup de substanțe disleptice, denumite *substanțe toxice cu acțiune calmantă*.

În prezent, în grupul calmantelor intră fentanilul și analogii săi (substanțele cu acțiune agonistă asupra receptorilor pentru opioide).

Acordarea primului ajutor medical persoanelor, care au primit intoxicație cu substanțe narcotice poate fi dificilă. De aceea, aceasta trebuie să se efectueze simultan cu următoarele acțiuni:

- administrarea urgentă a andidotului (naloxon) de către serviciul medical al echipei de salvare;
- efectuarea respirației artificiale, inclusiv și prin metoda gură la gură, în caz de stop respirator;
- efectuarea prevenției edemului cerebral și a inhibiției centrului respirator;
- efectuarea prevenției anoxemiei, cauzată de căderea limbii și a aspirației maselor vomitive în căile respiratorii.

Trebuie de ținut cont de faptul că în spitale, diagnosticul diferențial al pacienților internați se poate efectua dificil din cauza lipsei informațiilor necesare auxiliare și a datelor examinărilor. Acordarea corectă a primului ajutor medical în primul stadiu al intoxicației, în cazul în care poate avea loc dezvoltarea rapidă a anoxemiei, cauzată de căderea limbii și aspirația maselor vomitive în căile respiratorii este foarte importantă. Nu întâmplător în anii '40–50 ai sec. al XX-lea, atunci când se elaborau remedii pentru acordarea primului ajutor medical se recomanda ca în trusa sanitarului să fie un bold mare „englez" și un ac cu ață de mătase pentru fixarea limbii retrase din cavitatea bucală.

În tabelul 33 sunt reprezentate schematic simptomele clinice ale intoxicației cu fentanil și analogii săi în comparație cu cele ale intoxicației cu sarin.

Tabelul 33

Simptomele intoxicației cu fentanil (și analogii lui în comparație cu cele ale intoxicației) cu sarin (și alte substanțe organofosforice cu acțiune neuroparalitică)

Simptomele, manifestările	Fentanilul și analogii lui	Sarinul și alte substanțe organofosforice
Mioză	Pronunțată	Foarte pronunțată
Hipersalivație	Slab pronunțată	Pronunțată
Bronhospasm	Pronunțat	Foarte pronunțat
Bronhoree	Pronunțată	Pronunțată
Dispnee	Foarte pronunțată	Foarte pronunțată
Inhibiția centrului respirator	–	Pronunțată
Convulsii	Lipsesc	Foarte pronunțate
Pareze musculare	Pronunțate	–
Inhibiția colinesterazei sanguine	Lipsește	Pronunțată
Modificări ale stării acido-bazice în sânge și ale transportului gazelor cu sângele	Pronunțate	Pronunțate
Acțiunea de protecție medicală a preparatelor medicamentoase		
Colinoliticelor	Foarte pronunțată	Lipsește
Reactivatorilor colinsterazei	Pronunțată	Lipsește
Deazepamului, GABA-mimeticelor	–	Administrarea contraindicată

Antagoniștii receptorilor pentru opioide (naloxon și alții)

Reacționând cu receptorii pentru opioide, astfel de legături blochează acțiunea liganzilor (agoniști endogeni și exogeni). Cel mai eficient preparat din acest grup este *naloxonul*.

Naloxonul este un analog structural al morfinei și se deosebește de ea doar prin legătura azotului din componența inelului piperidinic. În naloxon, azotul inelului piperidinic este legat cu grupul alilic, iar în morfină, acest atom este legat cu grupul metilic. Preparatul se administrează i/v, i/m, s/c, în doza de 5–10 mg (sol. de 0,5%, 1–2 ml). La necesitate, injecțiile se repetă la fiecare 10–15 minute. Doza totală nu trebuie să depășească 40 mg (sol. de 0,5%, 8 ml).

Forma de livrare: pulbere (sare clorhidică), pentru maturi sol. (0,5%) în fiole câte 1 ml.

În afară de naloxon, se poate utiliza și nalorfinul, structura și efectele căruia sunt asemănătoare cu cele ale naloxonului.

Principiile de bază ale acordării primului ajutor medical persoanelor intoxicate cu substanțe narcotice și analgezice sunt reprezentate în tabelul 34. O însemnătate deosebită are acordarea ajutorului medical corect în primul stadiu al intoxicației, când poate avea loc dezvoltarea rapidă a anoxemiei, cauzată de căderea limbii și aspirația maselor vomitive în căile respiratorii. Aceasta a devenit principala cauză a decesului la 67 de persoane care se aflau în focarul toxic în timpul evenimentului de la „Dubrovca", despre care s-a anunțat în mass-media din Rusia, în dimineața zilei de 26.10.02. În timpul transportării bolnavilor la spitalele orășenești, numărul bolnavilor gravi, dintre care au mai decedat, s-a mărit. Necesitatea acordării ajutorului medical calificat în lupta pentru viața bolnavului în diferite stadii de dezvoltare ale intoxicației cu substanțe narcotice și analgezice este bine cunoscută. Caracteristica detaliată a măsurilor și surselor de acordare a ajutorului medical bolnavilor intoxicați cu toxice narcotice și analgezice sunt expuse în ghidurile practice și în multiple monografii.

Împreună cu aceasta, la acordarea ajutorului medical și la efectuarea tratamentului bolnavilor internați, care condiționează necesitatea studierii în continuare și perfecționarea acordării ajutorului medical afectaților la toate etapele acestea, medicii pot să întâmpene unele dificultăți.

Tabelul 34

Principiile de bază ale acordării ajutorului medical în intoxicațiile cu substanțe medicamentoase, utilizate în efectuarea narcozului pe cale inhalatorie și a analgezicelor în situații extremale

Etapele intoxicației, sindroamele	Timpul dezvoltării	Consecințele, sindromale posibile	Măsurile și remediile acordării ajutorului medical la anumite etape ale intoxicației
Pericolul dezvoltării rapide a anoxemiei, cauzată de căderea limbii și aspirația maselor vomitive în căile respiratorii și de alte cauze	Minute, zeci de minute	Hipoxia hipoxică, criză de sufocare, apnee	Înlăturarea maselor vomitive din cavitatea bucală. Retracția limbii și fixarea ei, ventilație artificială (cu folosirea tubului special în forma S sau a acriferatorului. Traheotomia după indicații; evacuarea în formațiunile medicale, administrarea antidotului[2]

Şocul exotoxic, coma exotoxică	Zeci de minute, ore	Dereglarea funcţiilor sistemelor cardiovascular şi respirator, hipotensiune arterială, scăderea minut-volumului şi volum-bătaia cordului, acidoză metabolică	Ventilaţie artificială asistată, perfuzie în picurări de poliglucină, albumină, sol. Glucoză (10%) cu insulină (până la 10 l/ 24 ore), prednisolon (până la 500–800 mg/24 ore), noradrenalină, dopamină, sol. Hidrocarbonat de Na, (4%) i/v 5–10 ml, sol. KCl (10%), i/v, tocoferol şi repetat glucoză
Afectarea tipică a sistemelor cardiovascular şi respirator	Ore, zile	Dereglarea funcţiilor sistemelor cardiovascular şi respiratorîn urma stării comatoase, citoliza neurocitelor, schimbări ale ECG	Ventilaţie artificială asistată, perfuzie i/v de ser glucozat, poliglucină, reopirină cu albumină, prednisolon (până la 500–800 mg/24 ore), sol. (10%) KCl, vitamine ale grupului B, cocarboxilaza, ATP şi alte substanţe
Hepatopatie şi nefropatie toxică	Zile, săptămâni	Hepatomegalie, hepatalgie, icter, alte simptome ale hepatitei şi nefropatiei toxice, edeme, hematurie şi proteinurie	Sol. Glucoză şi Novocaină de glucoză (10%) 300 ml, 30 ml sol. de Novocaină (2%), sol. Hidrocarbonat de sodiu 300 ml, (4%), Vit. B_6, nicotinamid (10 mkg) şi alte substanţe (vezi mai sus) Hemosorbţie şi hemodializă
Dereglări funcţionale ale SNC	Zile, săptămâni	Comă toxică, somnolenţă, halucinaţii, delir, frică, nelinişte, schimbări ale EEG	Sol. Glucoză şi Novocaină, i/v vitamine din grupul B, sol. de sodă şi alte substanţe (vezi mai sus)
Restabilirea funcţiilor SCV şi respirator	–	Normalizarea funcţiilor SCV, respirator şi nervos	Terapia complexă şi simptomatică
Reabilitarea bolnavilor	Săptămâni	Normalizarea tuturor funcţiilor organismului	Terapia complexă. Tratament la sanatoriu

Notă: [1]termenii apariţiei şi durata anumitor stadii ale intoxicaţiei în funcţie de tipul şi doza substanţei narcotice; [2] în cazul agoniştilor receptorilor pentru opoide (de tip fentanil), antidotul administrat este naloxonul.

SUBSTANȚELE TOXICE CU ACȚIUNE GENERALĂ

Substanțele toxice cu acțiune generală sunt substanțe chimice ce acționează asupra organismului, însoțite de afectarea mecanismelor biologice, care asigură energetic activitățile vitale.

După cum s-a menționat în capitolul ***Toxicologia generală***, momentul principal al proceselor bioenergetice în organism este sinteza continuă în celule și menținerea la nivel constant a concentrației legăturilor bogate în energie (macroergice), îndeosebi, a acidului adenozin trifosfat (ATP). Drept surse energetice de rezervă a ATP-ului sunt substraturile biologice, formate după metabolismul substanțelor nutritive, venite din mediul înconjurător.

Energia în țesuturi este formată prin oxidarea substraturilor din ciclul Krebs (mișcarea electronilor și protonilor în lanțul respirator către oxigen) și sinteza legăturilor macroergic pe calea fosforilării predecesorilor săi (îndeosebi, transformarea acidului adenozin difosfat în trifosfat).

Practic orice substanță toxică, provocând o intoxicație acută gravă, într-o măsură mai mare sau mai mică, dereglează schimbul energetic tisular. Totuși, în aceste cazuri, dereglarea bioenergeticii este doar o parte componentă în patogeneza procesului toxic, inițiată în urma altor mecanisme. Împreună cu aceasta, există și substanțe capabile primar să afecteze sistemul de asigurare cu energie a celulelor. Principalele mecanisme ale dereglărilor energetice în organism sunt:

- dereglarea aportului oxigenului către țesuturi;
- dereglarea oxidării biologice în țesuturi;
- dereglarea mecanismelor îmbinării oxidării biologice și a sintezei legăturilor macroergice (fosforilarea).

Acţiunea unor toxice de provocare a dereglărilor bioenergetice este demonstrat schematic în următoarea schemă

Glucoza (ţesut) ← insulina
Glucoza (celulă)
Glucoza 6 fosfat
Fructoza 6 fosfat
Fructoza-1,6-difosfat
Fructoza-6-fosfat
3-fosfoglicerat
1,3-difosfoglicerat
3-fosfoglicerat
1,3-fosfoglicerat ← monoiodacetat
3-fosfogliceratmic
2-fosfoglicerat ← F
Fosfoenolpiruat
Lactat → piruat → Ac Co-A → Citrat
Arsenat

cis aconitat, izocitrat, oxaloacetat, cetoglucorat, succinat, fumarat, malat, oxaloacetat
Fluoracetat
sulfit
NAD → NADH

Reducerea aportului de O_2
COHb-formatori MetHb-formatori SHB → Hemoglobi ← O_2

Inhibiţia citocromoxidazelor A_3 A O_2 H_2O
CO, CN, HS, N_3 → (ATP / ADP) → citocromului A_3 citocromului A

Inhibiţia citocromului C_1
antimicina → (ATP / ADP) → citocromului C_1 Fe/S-proteinei citocromului B

Inhibiţia flavoproteinelor şi Fe/S proteinei
Barbiturate → (ATP / ADP) → Fe/S -proteinei flavoproteinei

Inhibitori ai fosforilării oxidative
2,4 Dinitrofenol
NAD NADH + H^+

Mecanismele de intervenție ale unor toxice în procesele bioenergetice

Substanțele toxice al căror mecanism primar de acțiune asupra organismului este dereglarea bioenergeticii, se pot încadra în grupul toxicelor cu acțiune toxică generală.

Particularitățile importante ale procesului toxic, care se dezvoltă prin intoxicația cu astfel de substanțe sunt:

- rapiditatea decurgerii intoxicației acute (perioada ascunsă este scurtă, procesul toxic exploziv este violent);
- caracterul funcțional al dereglărilor sistemelor și organelor implicate în procesul toxic, lipsa, în unele cazuri chiar foarte grave, a modificărilor pronunțate morfostructurale în țesuturile afectate;
- implicarea în procesul patologic prioritar a sistemelor și organelor cu metabolism energetic intens, îndeosebi, a SNC;
- caracterul tipic al dezvoltării dereglării din partea SNC: excitare care trece în hiperactivare, apoi în inhibiție profundă (schimbarea conștiinței, convulsii, comă etc.).

Unele substanțe inhibitoare ale metabolismului energetic, în situații extreme, pot fi cauza afectării în masă a populației și de aceea prezintă interes pentru medicina militară. Clasificarea substanțelor toxice din grupul examinat poate fi efectuată conform particularităților mecanismului de acțiune toxică.

1. Substanțele toxice care dereglează funcția de transport al oxigenului cu sângele circulant:

– substanțele toxice care dereglează funcția hemoglobinei:

– substanțele toxice care formează carboxihemoglobină (monoxid de carbon, carbonilii metalici);

– substanțele toxice care formează methemoglobină (monoxid de azot, compușii aromatici nitriți și nitrați);

– substanțele hemolitice (anhidrida arsenică și alte toxice).

2. Substanțele toxice, care dereglează procesele bioenergetice din țesuturi:

– inhibitorii enzimelor ciclului Krebs (metaboliții acizilor fluocarbonici);

– inhibitorii enzimelor lanțului respirator (acidul cianhidric și derivații lui).

3. Substanţele capabile să decupleze fosforilarea oxidativă (dinitroortocrezol, dinitrofenol).

Trebuie de menţionat faptul că procesele patologice, care se dezvoltă în intoxicaţiile acute cu substanţe toxice ce au acţiune generală prin diferite mecanisme, capătă un aspect specific.

Substanţele toxice care dereglează funcţia de transport al oxigenului cu sângele circulant

Substanţele toxice care dereglează funcţia hemoglobinei

Una dintre principalele funcţii ale sângelui este transportul oxigenului de la plămâni spre ţesuturi. Transportul oxigenului se realizează prin două mecanisme:

- cu hemoglobina: în formă de compus cu oxigenul (HbO_2);
- cu plasma sanguină: oxigenul dizolvat în plasmă.

În plasma sanguină, în formă diluată, oxigenul se transportă aproximativ în proporţia de 0,2 ml de O_2 la 100 ml sânge. În forma HbO_2, eritrocitele transportă de 100 ori mai mult oxigen (20 ml la 100 ml de sânge). Un gram de hemoglobină poate să lege reversibil aproximativ 1,5 ml de O_2, iar 100 ml de sânge conţine aproximativ 14–16 g de hemoglobină.

În urma asocierii oxigenului cu hemoglobina se formează o legătură instabilă – oxihemoglobina (HbO_2).

La creşterea presiunii parţiale a oxigenului în sânge, conţinutul de HbO_2 se măreşte şi la presiunea O_2 de 100 mm a col.Hg ajunge până la 100%. La scăderea presiunii parţiale a oxigenului (în ţesuturi), HbO_2 disociază şi oxigenul eliberat este utilizat de către ţesuturile organismului. Dependenţa dintre presiunea de O_2 şi procentajul de HbO_2 este cauzată de reacţiile dintre cele patru subunităţi ale hemoglobinei în complexul molecular (hem-hem reacţii). Sensul fiziologic al evenimentului este asigurarea maximal posibilă a eliberării oxigenului în ţesuturi în cazurile de diferenţă nesemnificativă a presiunii parţiale a gazului în sânge şi în ţesuturi (la presiunea de O_2 în sânge – aproximativ 40 mm col.Hg şi la presiunea de O_2 în ţesuturi – 20 mm col.Hg, hemoglobina eliberează aproximativ 50% de oxigen legat). În normă, afinitatea oxigenului faţă de hemoglobină este influenţată mai mulţi factori: pH, presiunea de CO_2, bioregulatorii procesului de disociere a oxihemoglobinei (2,3-difosfoglicerat) şi alţii. La creşterea

pH-ului, a presiunii de CO_2 şi a conţinutului de 2,3-difosfoglicerat în eritrocite, afinitatea hemoglobinei la oxigen se reduce, iar aportul oxigenului către ţesuturi se măreşte.

Aşadar, este clar că substanţele care interacţionează cu hemoglobina şi care dereglează proprietăţile ei vor schimba considerabil proprietăţile de transport al oxigenului cu sângele circulant, provocând dezvoltarea hipoxiei de tip hemic (de aport).

Hipoxia rău este suportată de către organismul uman şi al mamiferelor, iar în cazuri severe, poate duce la dereglări grave ale diferitor sisteme şi organe.

Îndeosebi, cele mai sensibile la hipoxie sunt celulele organelor cu metabolism energetic intens: miocardul, rinichii şi ţesutul cerebral (vezi tabelul 35 „Utilizarea oxigenului în diferite organe la şobolan").

Tabelul 35

Utilizarea oxigenului în diferite organe la şobolan

Organele	Viteza de utilizare a oxigenului, ml/g de ţesut pe minut
Ţesutul muscular striat	0,875
Pielea	0,416
Oasele	0,153
Sângele	0,025
Ficatul	2,010
Rinichii	4,120
Creierul	1,840
Plămânii	1,250
Inima	1,930

Starea funcţională a creierului integral depinde de aportul continuu al oxigenului către acesta. Aşadar, la instalarea unei anoxii totale, rezervele de oxigen din depozitele „locale" (7–10 ml) ajung doar pentru 10 sec. Creierul, alcătuind 2–3% din masa corpului, întrebuinţează aproape 20% din totalul de oxigen utilizat de organism. Viteza circulaţiei sanguine normale este de 50–60 ml/min./100 g de ţesut, iar viteza de captare a O_2–3,5 ml/min./100 g de ţesut. Celulele nervoase cuprind doar 5% din toată masa creierului, dar utilizează 25% de O_2, consumat de creier (neuronii – 350–450 ml, O_2/min., celulele gliale – 60 ml O_2/min.). Până la

90% din energia elaborată şi utilizată se pierde la menţinerea gradientului electrochimic al membranelor excitabile şi a metabolismului substanţelor biologic active, care iau parte la transmiterea impulsurilor nervoase. Astfel, conştiinţa, ca fenomen, se pierde deja timp de câteva secunde în cazul anoxiei totale a creierului. Schimbări ireversibile în neuroni survin mai târziu, după 4–5 minute de la stoparea totală de aport de oxigen. Alte organe şi ţesuturi care utilizează energia, de regulă, pentru asigurarea metabolismului plastic (procese de sinteză şi degradare a elementelor structurale vii) sunt capabile să suporte (însă cu unele dereglări funcţionale) insuficienţa de oxigen timp de câteva ore.

Toxicele, în special cele care deregleazǎ funcţia de transport al oxigenului de către sângele circulant, posedă o toxicitate înaltă.

Substanţele toxice care formează carboxihemoglobină

Carboxihemoglobina se formează prin acţiunea asupra organismului uman a monoxidului de carbon (CO), aşa-numitul gaz de cahlă, dar şi prin intoxicarea cu carbonilii metalici, care nimerind în organism, prin descindere, formează CO. În trecut, tetracarbonilul de nichel [$Ni(CO)_4$] şi pentacarbonilul de fier [$Fe(CO)_5$] se cercetau ca obiecte posibile de creare pe baza lor a substanţelor toxice de luptă.

Carbonilii metalici

Carbonilii metalici – combinarea metalelor grele cu CO. Ei se utilizează în anumite domenii ale industriei chimice. Dintre compuşi, un deosebit interes prezintă tetracarbonilul de nichel şi pentacarbonilul de fier, care uşor se descind, eliberând molecule de CO. Ambele toxice sunt lichide volatile, fără culoare (doza maximă admisibilă în aer este până la 300 g/m^3), vaporii sunt de 6 ori mai grei decât aerul (pot forma zone instabile de contaminare). Sunt rău solubile în apă, bine solubile în lipide.

Acţionează atât inhalator, cât şi prin pielea nealterată (în sânge se descind cu eliberarea CO-ului).

În zonele de pericol sunt posibile două forme de intoxicaţie: a) direct cu substanţele date, b) cu produsele lor de dezintegrare. Substanţele nedescindate posedă capacităţi pulmonotoxice. Intoxicaţia gravă cu aceşti compuşi este însoţită de formarea edemului pulmonar toxic în decurs de 10–15 ore. Produsul descompunerii acestor substanţe este monoxidul de carbon (CO), manifestările căruia sunt prezentate în continuare.

Intoxicația cu monoxid de carbon

Oxidul de carbon cu greutatea moleculară 28 mmol a fost descris la sfârșitul secolului XXI de Daniel Gehhexto. CO se întâlnește în cantități mici:

– în gazul de mină (1,5%);

– în gazele vulcanice (1,6%).

În timpul arderii substanțelor explozive se produce o cantitate mare de CO, îndeosebi dacă substanța explozivă este de calitate proastă. Astfel, prin explozia dinamitei se eliberează 34% de CO, prin explozia trinitrotoluenului – 57%, prin explozia melinitei – 61%. În focarele de incendii, în minele de cărbune, după explozia metanului se acumulează cantități mari de toxice. Gazele de eșapament ale motoarelor ardere internă conțin toxice. Sunt descrise foarte multe cazuri de intoxicații mortale din cauza gazelor de eșapament în încăperi închise. Sunt înregistrate multe cazuri de intoxicație cu CO în beciurile, unde are loc fermentarea vinului. Frecvent, apar intoxicații grave de la sobele defectate sau exploatate greșit. Monoxidul de carbon nu este o substanță toxică de luptă tipică, deoarece nu se pot realiza concentrații mari în locuri deschise. Importanța militară a acestui gaz constă în faptul că poate fi acumulat în încăperi, în interiorul mijloacelor militare de transport etc. Din aceste considerente, în toxicologia militară s-a început studiul CO-ului. Toxicul este un gaz incolor, inodor, cu temperatura de fierbere de 192°C și cu temperatura de solidificare 207°C. Densitatea vaporilor este de 0,967, coeficientul de solubilitate în serul sanguin este de 0,01 la 38°C. Oxidul de carbon se dizolvă bine în alcool și amoniac diluat, nu este absorbit de cărbunele activat. Toxicul este un compus nesaturat, fiind o substanță suficient de stabilă, toate reacțiile au loc în prezența catalizatorilor. Deoarece nu poate fi absorbit de cărbunele activ al măștii antigaz, se folosește – cartușul hopcalit, care bazându-se pe reacția de oxidare catalitică a oxidului de carbon, îl transformă în CO_2 inofensiv. Hopcalita este un catalizator format din Mn_2O (60%), CuO (39,5%), oxid de cobalt și argint (0,5%).

Toxicitatea

Sensibilitatea oamenilor față de CO este diferită. Ea depinde de următorii factori: de durata expoziției, gradul de activitate fizică în momentul acțiunii toxicului, de temperatura mediului înconjurător și de starea fizică a organismului. Intoxicația apare mai rapid și evoluează mai grav la bolnavii

cu anemii, avitaminoze şi la cei istoviţi de puteri. Concentraţia toxicului (0,01%) în aerul inspirat (0,2 mg/l), la efort fizic este lezantă peste o ora de la expoziţie. Clinica evidentă a intoxicaţiei cu CO se dezvoltă la concentraţia toxicului în aer mai mare de 0,1% volumar.

Toxicocinetica

Toxicul poate pătrunde în organism numai pe cale respiratorie. CO difuzionează uşor prin membrana alveolocapilară şi pătrunde în sânge. Viteza de saturaţie a sângelui cu CO se măreşte odată cu mărirea presiunii parţiale a toxicului în aerul inspirat, mărirea ventilaţiei pulmonare, intensificarea hemodinamicii pulmonare (se măresc la efort fizic). În timpul saturaţiei sângelui cu CO, viteza lui de absorbţie scade. În cazul în care între concentraţia toxicului în aerul alveolar şi conţinutul lui în sânge se stabileşte un echilibru, resorbţia toxicului se stopează.

Eliminarea CO din organism în condiţii obişnuite se efectuează prin pulmoni. Perioada de semieliminare este de 2–4 ore.

Manifestările de bază ale intoxicaţiei cu monoxid de carbon

Toxicul nu are proprietăţi iritative. Contactul cu biostructura este insensibil. Gravitatea intoxicaţiei depinde de concentraţia toxicului în aerul inspirat, de durata acţiunii, de necesitatea organismului în oxigen şi de intensitatea activităţii fizice.

După gradul de intoxicaţie, deosebim formele: uşoară, medie şi gravă.

Forma uşoară se dezvoltă la concentraţiile relativ medii ale toxicului în aerul inspirat. Evoluţia debutului intoxicaţiei în astfel de cazuri este lentă (uneori durează ore) şi se caracterizează prin apariţia cefaleei, vertijului, zgomotului în urechi, înnegrire în faţa ochilor, micşorarea acuităţii auzului. La intoxicat apar pulsaţii ale arterelor temporale, greţuri, uneori vome. Se dereglează activitatea psihică: infectaţii îşi pierd orientarea în spaţiu şi timp; se pot mări reflexele tendinoase. La bolnavi se dezvoltă tahicardia, aritmia, se măreşte tensiunea arterială. Tahipneea apare ca un act compensatoriu al organismului la hipoxie.

Trebuie de menţionat faptul că hiperventilaţia compensatorie cauzează eliminarea intensă a bioxidului de carbon cu aerul expirat şi duce la alcaloză respiratorie. Totodată, hiperventilaţia apărută la bolnav în focar serveşte ca factor suplimentar de pătrundere a toxicului în organism. În forma uşoară a intoxicaţiei, bolnavul îşi recapătă capacităţile fiziologice normale după câteva ore de la ieşirea din focar. În această formă nu pot apărea consecinţe.

Intoxicaţia de grad mediu se caracterizează prin manifestări clinice mai pronunţate, care se dezvoltă cu o rapiditate înaltă. În astfel de intoxicaţii apar dereglări de coordonare a mişcărilor, conştiinţa se inhibă, bolnavul devine obnubilat, somnolent şi indiferent faţă de mediul înconjurător. Un moment important este apariţia unei miastenii pronunţate şi coloraţia pielii, a mucoaselor în roz intens. Se pot dezvolta fibrilaţii ale muşchilor feţei. Uneori, temperatura corpului poate atinge 38–40°C, se intensifică tahipneea şi tahicardia. Tensiunea arterială, după o perioadă în care a fost mărită, din cauza excitării sistemului simpatoadrenal şi a eliminării în exces a catecolaminelor, scade. Hipotensiunea apărută este provocată de acţiunea directă a toxicului asupra centrilor de reglare a tonusului vascular şi asupra chemoreceptorilor sinusului carotidian. Hipoxia pronunţată activează procesele anaerobe de glicoliză, acest fapt fiind demonstrat de activizarea unui şir de enzime (aldolaza, dehidrogenaza 3-aldehidei fosfoglicerinice, lactatdehidrogenaza). Procesul de glicoliză anaerobă cauzează acumularea în organism a acidului lactic şi piruvic, provoacă dezvoltarea acidozei metabolice, care vine în locul alcalozei respiratorie.

La intoxicaţia de grad mediu, în majoritatea cazurilor, după întreruperea acţiunii toxicului, starea bolnavului se îmbunătăţeşte, însă peste câteva ore astfel de simptome precum cefaleea, somnolenţa, ataxia, vertijul se menţin un timp îndelungat.

Forma gravă se caracterizează prin pierderea rapidă a conştiinţei, apariţia semnelor de hipertonie musculară a muşchilor corpului, extremităţilor, gâtului şi a feţei. La pacienţi se determină rigiditatea muşchilor occipitali şi trismus al muşchilor masticatori. La atingerea maximală a intensităţii procesului, apar convulsii clonico-tonice. Tegumentele şi mucoasele au o coloraţie roză aprinsă (semn care reflectă nivelul înalt al carboxihemoglobinei în sânge). Dacă în perioada aceasta bolnavul nu decedează, atunci convulsiile alternează cu hipotonia musculară, reflexele dispar, respiraţia devine superficială şi aritmică, reacţia fotomotorie lipseşte, iar pupilele se dilată. Tensiunea arterială scade brusc, pulsul capătă o umplere redusă şi o frecvenţă înaltă. Electrocardiografia înregistrează extrasistolii, dereglări ale conductibilităţii, semne de schimbări difuze sau focariale în miocard şi semne de insuficienţă coronarică. Trebuie de menţionat faptul că schimbările electrocardiografice sunt cauzate şi de perturbările electrolitice în sânge: hipercalcemie, hipermagnezemie, hiponatriemie şi hipopotasemie.

În legătură cu spasmul vaselor periferice are loc congestia organelor interne şi supraîncărcarea venelor mari, se dezvoltă o stare de stază, care agravează activitatea cardiovasculară. În sânge, din cauza constricţiei reflectorice a splinei creşte numărul de hematii, se dezvoltă o leucocitoză cu devierea formulei în stânga, limfopenie relativă şi eozinopenie. Creşte conţinutul ureei în urină. În aşa stare bolnavul se poate afla câteva ore şi din cauza creşterei inhibiţiei respiraţiei şi scăderii activităţii cardiace, el poate deceda. În cazurile în care după un tratament intensiv, bolnavul supravieţuieşte simptomele degradează şi peste 3–5 zile, starea acestuia se normalizează. Schimbările electrocardiografice se pot menţine câteva săptămâni şi chiar luni. În cazurile concentraţiilor mari ale toxicului în aerul inspirat (până la câteva procente) şi a presiunii parţiale a oxigenului reduse (până la 14-17%) la efort fizic, stare care necesită un metabolism mărit al gazelor (o situaţie apărută în focarele incendiare sau în explozia unei muniţii într-o încăpere închisă etc.), se dezvoltă o formă fulgerătoare de intoxicaţie. În acest caz, bolnavul rapid îşi pierde conştiinţa, apar convulsii, după care survine moartea sau se dezvoltă coma oxicarbonică gravă. Dacă coma se menţine mai mult de două zile, pronosticul este nefavorabil. Există o formă deosebită, numită *sincopală*.

Această formă, care după datele lui Pretecenco B. I. se întâlneşte în 10–20% din cazuri, se dezvoltă la persoanele care în anamneză au perturbări la reglarea hemodinamicii. În această variantă clinică apar dereglări hemodinamice serioase, căpătând aspectul colapsului, bolnavii rapid îşi pierd conştiinţa, pielea şi mucoasele devinind palide (asfixia albă). Trebuie de menţionat faptul că colapsul poate persista câteva ore. Sfârşitul letal poate fi cauzat de paralizia centrilor respiratori. În practica clinică se mai poate întâlni şi altă formă atipică de intoxicaţie cu CO, numită *euforică*. Ea se deosebeşte de celelalte forme prin debutul său cu semne de euforie, apoi maladia chimică evoluează ca şi forma tipică, iar în cazurile foarte severe provoacă moartea bolnavului. Această formă de intoxicaţie se poate dezvolta la persoanele aflate timp îndelungat în focarul cu concentraţii ale toxicului în aer medii, dar lezante.

Complicaţiile intoxicaţiei oxicarbonice

În cazul intoxicaţiilor grave cu CO pot fi posibile complicaţii, care dereglează capacitatea de muncă a omului pe mult timp. Mai frecvent, complicaţiile apar după câteva zile sau chiar săptămâni de la intoxicaţie.

Aceste complicaţii includ procesele destructive în ţesutul cerebral, care duc la dereglări funcţionale stabile ale SNC (reducerea memoriei, neputinţa de a efectua un efort mental, schimbări în activitatea psihică). Dereglările sistemului nervos periferic se caracterizează prin apariţia parasteziilor, nevritelor şi radiculitelor. Uneori se dezvoltă pareze şi paralizii musculare ale extremităţilor. Sunt posibile dereglări vizuale, olfactive, auditive. Intoxicaţiile grave deseori se pot complica cu pneumonii, edem pulmonar toxic, stări patologice cauzate de perturbările hemodinamice în circuitul mic, de insuficienţa cardiacă şi de rabdomioliză, care se termină cu insuficienţa renală acută.

Mecanismul de acţiune toxică

Monoxidul de carbon *in vivo* interacţionează activ cu multiple hemproteide (hemoglobina, mioglobina, citocrome etc.), în condiţiile în care fierul din structura inelului porfirinic al grupului prostetic se află în stare bivalentă. Legătura dintre monoxidul de carbon şi fierul bivalent este reversibilă. CO nu reacţionează cu fierul trivalent.

CO, pătrunzând în sânge, reacţionează cu hemoglobina eritrocitelor, formând o nouă structură, numită carboxihemoglobina (HbCO), care nu poate transporta oxigenul. Deci, se dezvoltă forma hemică de hipoxie (hipoxia de aport). CO poate reacţiona cu hemoglobina redusă şi cu cea oxidată HbO, deoarece ambele forme conţin fier bivalent. S-a constatat că la om, gradientul de asociere a CO cu Hb este de 10 ori mai mic decât cel al oxigenului, iar gradientul de disociere a COHb este aproximativ de 3600 de ori mai mic decât cel al HbO. De aceea, afinitatea relativă a Hb faţă CO este de 300 de ori mai mare decât la oxigen. În starea echilibrată, în concentraţia unei părţi volumare de CO la 1000 de părţi volumare ale aerului inspirat, 50% în Hb se transformă în COHb. De regulă, concentraţia CO-ului de 0,1% în aerul inspirat poate forma aproximativ 10% din COHb în sânge.

Cantitatea de COHb, format în sânge, poate fi calculat prin formula Lilental (1946):

$HbCO(\%) = (pCO \times t \times MVV) \times 0,05$,

unde: *pCO* – tensiunea parţială al CO în aerul inspirat în mm col/Hg;

t– timpul de expoziţie în min.; *MVV* – minut-volumul ventilaţiei în litri.

Imposibilitatea COHb de a transporta oxigenul din pulmoni către țesuturi cauzează o hipoxie de aport, gravitatea căreia este direct proporțională cu concentrația toxicului în sânge (raport direct liniar dintre concentrația toxicului în sânge și gravitatea intoxicației). Expoziția unei concentrații de CO de 0,5% timp de o oră la efort fizic transformă moderat 20% de Hb în COHb și în aceste cazuri, bolnavii se plâng de cefalee și au senzații neplăcute. Intoxicația de grad mediu se dezvoltă în cazul în care în sânge se formează 30–50% de COHb, cea gravă – 60% de COHb și mai mult. Experimental, la animalele exterminate cu CO, moartea survenea în cazul în care în sânge persista 60–70% de COHb. S-a constatat că la animalele cărora le-a fost provocată hipoxia de aport dependentă de alți factori, dar echivalentă cu hipoxia gravă de aport produsă de CO, nu survenea moartea. Acest fapt demonstrează că există mecanisme suplimentare de acțiune a toxicului asupra organismului.

CO, pe lângă scoaterea unei părți de hemoglobină din transportul oxigenului, deregleaza procesele de interacțiune hem-hem, agravând astfel disocierea HbO în sânge și transmiterea oxigenului în țesuturi. Efectul se mărește la creșterea intensității intoxicației. Disocierea HbO depinde și de pCO_2 în sânge și în țesuturi. CO interacționează nu doar cu Hb, dar și cu un șir de citocromi (citocromul a, citocromul c, citrocrom P450 etc.), inhibând astfel procesele bioenergetice în țesuturi (hipoxia histochimică). Trebuie de menționat faptul că aceste enzime pot acționa negativ, în cazul care conțin fier bivalent. Aceasta este posibil în condiții de micșorare a O_2 în țesuturi. S-a constatat că la animalele experimentale, exterminate cu o doza letală de CO, în cazul inhalării unui amestec de gaze (3 atm de O_2 și 1 atm de CO), nu se produce decesul, în pofida faptului că în astfel de situații toată Hb se transformă în COHb. Se consideră că în aceste cazuri, citocromii tisulari se păstrează și își îndeplinesc funcțiile, iar țesuturile nu suferă de hipoxie. Dacă în amestecul inhalat (3 atm de O_2 și 2 atm de CO) se schimbă raportul gazelor, atunci animalele decedează, în pofida faptului că cantitatea dizolvată în plasmă este normală. Dezvoltarea intoxicației grave în al doilea caz poate fi legată cu inhibiția citocromilor. CO activ interacționează cu mioglobina (afinitatea Hb față de CO este de 14–50 de ori mai mare decât față de oxigen), cu peroxidaza și tirozinaza țesuturilor. Hb este un pigment muscular, alcătuit dintr-o moleculă de globină și una de hemă. În organism, ea îndeplinește funcția de depou al oxigenului și

accelerează semnificativ difuzia oxigenului în muşchi. Interacţiunea dintre CO şi mioglobină cauzează formarea COHb, care deregleză aportul oxigenului la muşchi. Astfel se poate explica dezvoltarea unei miastenii puternice la bolnavi.

Determinarea carboxihemoglobinei în sânge

Pentru diagnosticarea intoxicaţiei cu CO prin diferite metode chimice şi fizico-chimice se determină COHb în sânge. Există metode-expres foarte simple pentru determinarea COHb în sânge: testul prin diluare, testul cu sulfat de cupru, testul cu formalină, testul prin fierbere. Principiul metodelor este bazat pe stabilitatea durabilă a COHb (ea îşi păstrează coloraţia roză în soluţie), în comparaţie cu HbO_2, care se denaturează prin diferite acţiuni chimice şi fizico-chimice. Sensibilitatea lor este în limitele de 25–40% COHb. Determinarea cantitativă a COHb în sânge se efectuează prin metodele spectrometrice, fotometrice, calorimetrice şi gazoanalitice. Mai sensibile sunt metodele spectrometrice şi fotometrice, care permit determinarea în sânge a concentraţiei COHb de 0,5–1%.

Mijloacele de protecţie medicală

Imediat după scoaterea intoxicatului din focar se începe spontan eliminarea toxicului din organism, apoi se restabilesc proprietăţile hemoglobinei şi ale enzimelor tisulare.

Ca antidoturi specifici, în cazul intoxicaţiilor cu CO se utilizează substanţele ce accelerează acest proces: oxigenul (N. N. Saviţchii) şi acizolul (L. A. Tiunov).

Creşterea presiunii parţiale a oxigenului în sânge favorizează disocierea accelerată a COHb şi mărirea vitezei de eliminare a toxicului din organism (viteza de eliminare creşte de 3–4 ori).

Inhalarea oxigenului hiperbar (0,5–2 atm suplimentar), pe lângă faptul că măreşte aportul la ţesuturi al unei porţiuni mari de oxigen direct dizolvat în plasmă, mai micşorează sensibilitatea citocromilor tisulari la acţiunea de inhibiţie a monoxidului de carbon, favorizând contracararea hipoxiei şi normalizând metabolismul energetic.

Oxigenoterapia trebuie să fie efectuată cât mai devreme, folosind mijloacele tehnice prezente la etapa medicală. În primele minute se recomandă să se administreze oxigen izobar (100%), după care timp de 1–3 ore un amestic de oxigen (80–90%) şi aer, apoi un amestec de oxigen (40–50%) şi aer. Durata inhalării cu oxigen depinde de gradul intoxicaţiei.

Coma oxicarbonică, prezența semnelor de ischemie miocardică, nivelul mare de COHb în sânge (60% și mai mare) și insuficiența respiratorie sunt indicații directe pentru oxigenația hiperbarică. Al doilea antidot la intoxicație cu CO este preparatul bis-(vinilamidazol)-zincdiacetat, numit *acizol* – compus complex al zincului care micșorează afinitatea Hb față de CO. Este recomandată administrarea acestui preparat în formă de sol. 6%, diluat în 0,5% de novocaină, în volum de 1 ml, i/m, în termen cât mai precoce după intoxicație. În cazurile grave se permite administrarea repetată a dozei peste o oră. Dereglările respiratorii trebuie reechilibrate prin măsuri complexe de ameliorare a ventilației alveliolare, preferându-se ventilatoarele volumetrice cu frecvențe joase și volume curente mari (15 cmc/kg corp); pentru a ameliora distribuția alveolară, se creează o curbă de insuflație cu flux constant sau decelerativ; edemul pulmonar interstițial, microatelectaziile și tulburările respiratorii de șuntul pulmonar consecutiv se contracarează prin impunerea presiunii expiratorii finale pozitive sau prin frână expiratorie combinată cu exsuflație activă. Cazurile extreme de hipoxemie refractară solicită perioade intermitente de ventilație cu presiuni pozitive continue sau oxigenoterapie hiperbară. Fracția inspiratorie de oxigen se ajustează după necesitate. Reechilibrarea hemodinamicii nu se va efectua nici într-un caz după criteriul tensiunii arteriale, ci după valorile presiunii venoase centrale și variația ei la administrarea dextranului. Dacă se ține cont de valorile P.V.C., este necesar să se realizeze o stimulare inotrop-pozitivă concomitent cu creșterea capacității vasculare periferice. Pentru aceasta se va practica sistematic digitalizarea parenterală cu alcaloizi, cu durata medie de acțiune (Lanatoxid C 0,40 mg, i.v/zi).

Concomitent se vor administra droguri alfa-litice în doze individuale. Reechilibrarea reologică este foarte importantă în prevenția trombozelor intravasculare și ameliorarea microcirculației. Sistematic se perfuzează soluții anti-sludge de tip dextran 40–500–1000 ml în prima zi, 500 ml/zi sub heparinizarea intermitentă de prevenție: 5000 U heparină la 4 ore, i.v. Corticoterapia se va aplica inițial în doze farmacologice medii (100–200 mg hidrocortizon hemisuccinat la interval de 6 ore) atât pentru efectele de creștere a fluxului periferic cu scăderea edemului interstițial, cât și pentru cele de protecție membranară nespecifică și stimulare a sintezei surfactantului. Protecția metabolică antihipoxică poate fi realizată la nivel cerebral, prin administrarea continuă de Piracetam, în doze de 12 g/zi. La nivel mi-

ocardic, soluţiile repolarizante de glucoză de 10% (insulină 20 u/l-KCL 60 meq/l-$MgSO_4$ 32-64 meq/l) conferă în condiţiile hipoxemiei o protecţie antiaritmică. Soluţia perfuzată nu va depăşi 2000 ml. Pentru ameliorarea stării acido-bazice (contracararea acidozei metabolice) se administrează bicarbonat de Na (6%), i.v, iniţial 600 ml, apoi calculat după indicele EAB. Pentru contracararea convulsiilor se administrează 10 mg sol. Diazepam repetat.

Toxicele methemoglobinizante

În condiţii normale, spontan sau sub influenţa diferitor factori patogenici, inclusiv şi a celor chimici, fierul bivalent al Hb, oxidându-se, se transformă în fier trivalent, iar Hb în methemoglobină (MetHb). Methemoglobina nu poate transporta oxigenul la ţesuturi, de aceea mărirea esenţială a conţinutului ei în sânge reprezintă un pericol mare pentru organism. Pe parcursul evoluţiei s-au format mecanisme de restabilire a Hb din substratul patologic (cum de exemplu MetHb). Datorită acestor mecanisme, la un om sănătos, nivelul de MetHb nu depăşeşte 0,5–2%. Există două mecanisme de bază de protecţie (antioxidative) a Hb.

Primul este legat cu neutralizarea xenobioticelor oxidative în sânge, preîntâmpinând afectarea Hb.

Astfel, în prezenţa enzimei glutationperoxidaza, glutationul redus reacţionează cu substanţele oxidative, care au nimerit în celulele sanguine, preîntâmpinând formarea MetHb.

Insuficienţa acestui mecanism (micşorarea activităţii glutationperoxidazei şi a conţinutului glutationului în eritrocite) poate provoca o methemoglobinemie moderată şi apariţia în sânge a corpilor Geinţ (produse de denaturare Hb).

Al doilea mecanism asigură reducerea MetHb formate în sânge prin implicarea următoarelor sisteme de enzime: methemoglobin-reductaza NADH-dependentă şi NADPH-dependentă. În una dintre acestea, ca donatori de electroni (agenţi reductabili), sunt produsele metabolismului anaerobic din etapa metabolică a glucozei (NADH), iar în alta – produsele din etapa transformării hexozomonofosfatului (NADPH).

Din punct de vedere cantitativ, cel mai semnificativ este mecanismul legat cu glicoliza.

Trebuie de menţionat însă faptul că în procesul transformării hexozo-

monofosfatului, sub influenţa hexozo-6-fosfatdehidrogenazei (G-6F-DG) se formează nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (NAP⁺), care în afara capacităţii de a transforma MetHb în Hb în prezenţa NADPH- methemoglobin-reductazei, poate restabili glutationul oxidat prin implicarea glutation-reductazei NAP⁺-dependente. De aceea, semnificaţia acestui mecanism de protecţie a Hb este destul de mare şi din această cauză, persoanele cu insuficienţă genotipică a G-6F-DG sunt sensibile chiar la dozele mici ale toxicelor methemoglobinizate.

Cauza de bază a formării masive a MetHb în sânge până la nivel critic este acţiunea asupra organismului a toxicelor methemoglobinizante (oxizii azotului, compuşii aminici şi nitrilici organici şi anorganici, fenolii, cloraţii şi sulfiţii etc.). La unele intoxicaţii, Hb se transformă în sulfhemoglobină, care este un compus nedisociabil. Acest compus nu există în normă în organism, el nu se asociază cu oxigenul chiar dacă conţine fier bivalent.

Cele mai toxice methemoglobinizante se referă la unul dintre următoarele grupuri:

1) sărurile acidului azotic (nitritul de sodiu);
2) nitriţii alifatici (nitritul de amil, izopropilnitrit, butilnitrit);
3) aminii aromatici (anilina, aminofenol);
4) nitriţii aromatici (dinitrobenzen, clornitrobenzen);
5) derivaţii hidroxilaminei (fenilhidroxilamina);
6) derivaţii hidrazinei (fenilhidrazina).

Nimerind în organism, methemoglobinizantele pot activa direct procesele, care duc la oxidarea Hb sau pot acţiona prin produsele lor metabolice, care au proprietăţi oxidative. Gravitatea patologiei este determinată de doza şi viteza pătrunderii toxicului în organism, apoi în eritrocite, de potenţialul lui de oxidoreducere şi de viteza de eliminare. Dacă agentul de acţiune este un produs al metabolismului methemoglobinizantului, atunci profunzimea procesului patologic depinde de intensitatea biotransformării xenobioticului în organism. În cazul intoxicaţiei cu sărurile acidului azotic (nitriţi), alchilfenoli (dietil-dimetilaminofenol), MetHb se formează în organism foarte repede. MetHb se formează mai lent în intoxicaţia cu aniline şi nitrobenzen.

Semiotica methemoglobinemiei

Gravitatea manifestărilor clinice ale methemoglobinemiei depinde de profunzimea hipoxiei de aport, care la rândul său depinde de cantitatea

de MetHb formată în sânge. Simptomele methemoglobinemiei sunt cianoza, excitabilitatea, apariţia unei stări asemănătoare cu ebrietatea, cefaleea (aceste simptome apar la transformarea a 15% de Hb în MetHb). La transformarea a 20–45% de Hb în MetHb apare neliniştea psihică, tahicardia, tahipnee la efort fizic, slăbiciune generală, anxietate, stare de obnubilare, inhibiţia psihică, stupor (la transformarea a 40–45% de Hb în MetHb), convulsii, stare comatoasă, bradicardii, aritmii (la transformarea a 55–70% de Hb în MetHb), insuficienţa cardiacă şi moartea (la transformarea >70% de Hb în MetHb).

Primul simptom apărut este cianoza pielii şi a mucoaselor. Culoarea pielii devine de la albastră până la cea a ciocolatei, iar a mucoaselor mai mult cafenie decât albastră. Cianoza apare în cazul în care cantitatea de MetHb în sânge este de 1,5g la un decilitru (lângă 10% de Hb). Prezenţa sulfhemoglobinei în sânge măreşte cianoza, ea provoacă o coloraţie a pielii de 3 ori mai închisă decât cea a MetHb (sângele arterial capătă o culoare cafenie).

Schimbarea culorii pielii are loc în cazul în care cantitatea de HbS la un decilitru de sânge este de 0,5g (lângă 3% de Hb). Chiar cianoza pronunţată provocată de subhemoglobinemie nu reflectă proporţional gradul de hipoxie. De regulă, nivelul sulfhemoglobinemiei nu este periculos pentru viaţă. În diagnoza de diferenţiere dintre subhemoglobinemie şi methemoglobinemie se utilizează metoda spectrofotometrică de depistare a HbS şi a MetHb în sânge. Trebuie de diferenţiat cianoza centrală de cea periferică. Cianoza centrală, dezvoltându-se brusc şi relativ, uniform colorează toate porţiunile pielii şi a mucoaselor. Această cianoză este cauzată de sulfhemoglobinemie sau methemoglobinemie. Cea periferică este un semn de insuficienţă cardiacă, fiind cauzată de dereglările hemodinamice, de hemoperfuzia neadecvată a organelor periferice, de extragerea unei cantităţi mari de oxigen de către ţesuturi şi de conţinutul mărit al hemoglobinei reduse în sânge. Unele dintre semnele mai timpurii în cazul acestui tip de cianoză este coloraţia cianotică a nasului şi a unghiilor. Cianoza difuză apare la cantitatea de Hb redusă de la 5g până la un decilitru (30% Hb). În cianoza periferică şi la o cantitate mare de Hb redusă este indicată oxigenoterapia. În cazurile de HbS şi methemoglobinemie, oxigenoterapia nu poate contracara hipoxia. Mai mult ca atât, oxigenoterapia în cazul de methemoglobinemie duce la creşterea MetHb.

Determinarea methemoglobinei

Un şir de metode simple permit, uneori, să se determine MetHb în sânge. Dacă conţinutului pigmentului în sânge este mai mare de 15%, o picătură de sânge colorează hârtia de depistare în culoarea ciocolatei. Sângele care conţine MeHb nu-şi schimbă culoarea după îmbogăţirea cu oxigen, pe când sângele venos neafectat, în această situaţie, din vişiniu devine roşu. Dacă în sângele diluat de 100 ori (în care se conţine MetHb) se adaugă un cristal de cianură de potasiu, culoarea sângelui se schimbă în roz din cauza formării cianmethemoglobinei. Un semn diagnostic al methemoglobinemiei este coloraţia urinei în caştaniu-negru şi apariţia proteinuriei. Prin metoda spectrofotometrică se poate determina (în %) cantitatea de MetHb şi de HbS în sânge. Datele sunt cu atât mai precise, cu cât mai timpuriu se efectuează investigaţiile după intoxicaţie (pentru că procesele de oxidoreducere a Hb trec şi *in vitro*). Trebuie de ţinut cont de faptul că la bolnavii cu anemie şi o cantitate nesemnificativă de MetHb poate duce la hipoxie profundă. De aceea, paralel cu investigaţia toxicologică specifică a sângelui trebuie de determinat şi numărul eritrocitelor, şi cantitatea de Hb generală.

Nitro- şi aminocompuşii din rândul aromatic

Din grupul acestor toxice fac parte nitrobenzenul, anilina şi altele. Compuşii prezintă tabloul clinic al intoxicaţiei şi mecanismul de acţiune asemănător. În sânge, toxicele formează MetHb, HbS şi corpii Geinţ. Peste câteva zile după acţiune se dezvoltă hemoliza. În afară de aceasta, toxicele au neurotoxicitate (efectul hipnotic), hepato- şi nefrotoxicitate. Prezenţa clorului în inelul benzenic al anilinei şi al nitrobenzenului măreşte acţiunea sanguinotoxică, iar grupul alchilic, grupele carboxilice şi sulfhidrice micşorează toxicitatea acută a derivaţilor anilinei şi a nitrobenzenului.

Anilina

Proprietăţile fizico-chimice

Anilina reprezintă un lichid uleios, transparent, vâscos, care se înnegreşte la aer şi la lumină. Rău se dizolvă în apă (până la 4% la 20°C), dar bine – în solvenţii organici, alcool, lipide. Toxicul este volatil: concentraţia de saturare cu vapori a aerului la 25°C este 1,8g/m^3. Substanţa are miros caracteristic, arde şi este explozibilă la temperaturi mai mari de 40°C. În

industrie, anilina se produce în cantităţi mari (producerea mondială anuală este mai mare de 1 milion de tone). Ea se utilizează în industria farmaceutică în producerea antioxidanţilor, fotomaterialelor, coloranţilor etc. Unele dintre produsele anilinei se utilizează ca combustibil al rachetelor. În cazul accidentelor cu anilină se formează focare de contaminare cu persistenţă înaltă.

Toxicitatea

Sensibilitatea organismului oamenilor faţă de anilina variază de la individ la individ. Cconcentraţia vaporilor în aer de 0,3–0,6 g/m^3, timp de o oră, se suportă fară consecinţe. Acţiunea concentraţiilor mai mari provoacă intoxicaţie. Ingestia de 1g de anilină este mortală. La penetrarea prin piele, substanţa este şi mai periculoasă.

Toxicocinetica

Viteza de pătrundere a toxicului în formă de vapori prin membrana alveolocapilară şi prin piele este aceeaşi. Resorbţia substanţei în forma lichidă prin piele este de 1000 de ori mai rapidă, decât în forma de vapori şi penetrează în organism în cantităţi mai mari de 90% din cantitatea aplicată. Se absoarbe bine şi prin mucoasele tubului digestiv. Nimerind în organism, uniform se distribuie în organe şi ţesuturi. Biotransformarea anilinei are loc în două etape, preponderent în ficat. În prima etapă are loc hidroxilarea oxidativă a inelului benzenic sau N-hidroxilarea aminogrupului. Această etapă trece prin implicarea monooxigenazei din sistemul reticulului endoplasmatic al hepatocitelor. În urma biotransformării toxicului se formează aşa metaboliţi ca: o- şi p-aminofenoli, chinonimi, fenilhidroxilamina şi nitrobenzenul. Aceşti metaboliţi au acţiune toxică pentru organism.

În etapa a doua, produsele intermediare ale metabolismului, îndeosebi cele ale grupelor fenolice, intră în reacţii de conjugare cu acidul glucuronic, sulfuric, glutationul şi în reacţii de n-acetilare. Metaboliţii formaţi nu au acţiune toxică şi uşor se elimină cu urina. Timp de 24 de ore, 98% din anilina pătrunsă în organism se elimină în formă de metaboliţi prin rinichi (perioada de semieliminare este de 3,5 ore).

Nitrobenzenul

Proprietaţile fizico-chimice

Este un lichid transparent sau de culoare gălbuie, cu mirosul caracteristic de migdal amar (pragul de sesizare – 0,01 g/m^3), rău solubil în apă (până

la 0,2%), bine solubil în solvenţi organici, alcool şi lipide. Nitrobenzenul este puţin volatil. Amestecul din nitrobenzen şi aer este explozibil (pragul de jos de pericol de explozie a amestecului este 1,8%). În caz de accidente, nitrobenzenul formează focare de contaminare cu persistenţă înaltă.

Toxicitatea

Intoxicaţiile acute pot apărea la inhalarea aerului cu concentraţia toxicului de 0,5g/m^3, timp de o oră. Doza letală pentru pisici, în caz de aplicare pe piele, este 0,5 g/kg. Omul este mai sensibil faţă de nitrobenzen decât animalele de laborator. Dozele toxice pentru om prin ingerare nu sunt cunoscute, există unele informaţii despre faptul că decesul poate fi provocat de ingestia câtorva picături de toxic.

Toxicocinetica

Nitrobenzenul în formă de vapori şi aerosol poate pătrunde în organism prin căile respiratorii şi prin pielea neafectată. Substanţa se absoarbe bine şi prin mucoasele tubului digestiv. Relativ uniform se distribuie în organe şi ţesuturi.

Nitrocompuşii şi inclusiv nitrobenzenul se reduc în organism până la aminocompuşi, prin implicarea enzimelor mitocondriale ale reticulului endoplasmatic al ficatului. Reducerea nitrogrupului are loc prin câteva stadii de formare a metaboliţilor, de exemplu: derivaţii nitrozo- şi hidroxilaminici. În urma trecerii paralele a hidroxilării inelului aromatic se formează o- şi p-aminofenoli. Aceşti produşi toxici intră în reacţii de conjugare cu acidul glucuronic şi sulfuric şi se elimină din organism în formă de conjugaţi cu urina.

Mecanismul de acţiune toxică

Mecanismul de acţiune toxică este legat de metabolismul nitro- şi aminocompuşilor. Se presupune că apariţia methemoglobinei este cauzată de activarea proceselor de formare a radicalilor liberi în eritrocite, de metaboliţii amino- şi nitrocompuşilor, care participă în ciclul de oxidoreducere în celulele ţintă. Radicalii liberi, de exemplu ArNO*, ArNHOH*, formaţi în procesele de reducere a nitrogrupului în hidroxilgrupe, chinonimi, pot activa oxigenul molecular pe calea reducerii monovalente până la superoxidanion (O_2). Oxigenul superoxid, reacţionând cu apa cu o rapiditate înaltă, se transformă în oxigen hiperoxidat (H_2O_2).

Acţiunea oxigenului superoxid şi a oxigenului hiperoxidat la nivelul fierului bivalent al Hb duce la oxidarea lui şi la formarea methemoglobinei.

Este evident faptul că dacă xenobioticul acționează un timp îndelungat, mecanismele de protecție contra radicalilor liberi se epuizează și are loc afectarea semnificativă a hemoglobinei. Se reduce nivelul de glutation redus în eritrocite. Acest tripeptid îndeplinește funcția de stabilizator al membranelor eritrocitare și epuizarea rezervelor de glutation cauzează dezvoltarea hemolizei. O semnificație relativă în formarea methemoglobinei au și următorii metaboliți: fenilhidroxilamina, o-aminofenolul și p-aminofenolul. În afară de proprietăți methemoglobinizante, metaboliții anilinei și cei ai nitrobenzenului au și proprietăți mutagene, teratogene și cancerigene, provoacă cancerul vezicii urinare. Se consideră că efectul blastmogen și mutagen și acțiunea de producere a focarelor de necroze în ficat sunt provocate de agresiunea radicalilor liberi și a metaboliților față de moleculele AND-ului, proteinele hepatocitelor și de elementele microzomiale ale celulelor. Alcoolul semnificativ mărește intoxicația acută a anilinei și a derivaților ei. Se consideră că alcoolul accelerează formarea metaboliților toxici ai anilinei (prepoderent n-hidroxilarea) în prima fază de biotransformare și inhibă a doua fază a metabolismului.

Nitriții

Nitriții sunt derivați ai acidului azotic: sărurile anorganice – $NaNO_2$, $NaNO_3$ etc.; eterii simpli ai alcoolului care conțin una sau câteva grupe de nitriți (R-O-N-O); derivații organici (izopropilnitritul, butilnitritul). Tabloul clinic al intoxicației la diferiți reprezentanți ai grupului se aseamănă. Însă trebuie de menționat faptul că dintre toate acțiunile sărurilor anorganice ale acidului azotic predomină cea methemoglobinizantă, iar la derivații organici predomină acțiunea vasoplegică și hipotensivă.

$NaNO_2$

Proprietățile fizico-chimice

Este o substanță cristalină de culoare gălbuie, bine solubilă în apă, cu gust sărat. Se utilizează în producerea vopselelor organice, în industria alimentară, textilă, în producerea cauciucului, în galvanotehnică. Ținând cont de faptul că toxicul are proprietăți organoleptice asemănătoare cu sarea de bucătărie, el poate fi folosit cu scopul de diversiune.

Toxicitatea

Animalele pe care s-au efectuat experimentele pe cale inhalatorie cu doza de 0,008 g/m^3 au decedat peste 4 ore de expoziție. Ingerarea unei doze mai mare de 3 g de toxic provoacă la om vertijuri, vomă, stare inconștientă.

Toxicocinetica

Calea principală de pătrundere a toxicului în organism este ingestia împreună cu apa sau produsele alimentare contaminate. Toxicul rapid se absoarbe în tubul digestiv şi uniform se distribuie în organe şi în ţesuturi. O porţiune din toxic se oxidează până la nitraţi (apoi se reduce prin implicarea reductazelor până la NO_2 şi iarăşi intră în ciclul de oxidoreducere), altă porţiune se reduce până la oxid de azot şi o parte se transformă în nitrozamină. O porţiune mare a toxicului se elimină din organism cu urina în formă neschimbată. Un pericol anumit (însă mai mic decât la $NaNO_2$) reprezintă nitraţii, îndeosebi $NaNO_3$. Nimerind în organism, nitraţii se pot transforma în nitriţi. În ficat, metaboliţii activează nitroreductaza glutation dependentă. Microorganismele din intenstin (*Escherichia Coli, Pseudomonas Aurogenosa*) au proprietăţile de a reduce nitraţii în nitriţi. O sensibilitate mai mare la nitraţi o au copiii. Sensibilitatea mai mare a organismului copiilor faţă de drog este provocată de aciditatea scăzută a stomacului (inclusiv până la vârsta de 4 luni), de activitatea mărită a florei cu proprietăţi nitroreductibile şi de activitatea joasă a NADN-MetHb-reductazei.

Izopropilnitrit

Proprietăţile fizico-chimice

Este un lichid gălbui cu miros brusc, volatil, cu temperatura de fierbere până la 40°C. Este rău solubil în apă, bine solubil în alcool. Soluţia apoasă se hidrolizează, eliminând oxid de azot. Se utilizează în sinteza organică, ca component al combustibilului de rachete şi ca ingredient al carburanţilor.

Toxicitatea

Concentraţia suportabilă maximală la animale experimentale este de 1 g/m³. La 20–25 g/m³, decesul se produce imediat. Ca şi alţi alchilnitriţi, acesta are proprietatea de a forma MetHb. Inhalarea toxicului timp de 1 min. formează în sânge 5% de MetHb. Inhalarea periodică (din balon) timp de 15 min. a toxicului la voluntari transformă 18% de Hb în MetHb. Acţiunea toxicului în concentraţii mai mari provoacă perturbări cardiovasculare grave.

La om, doza letală prin ingerare este 9 mg/kg.

Toxicocinetica

Calea principală de pătrundere este cea inhalatorie. Toxicul poate nimeri în organism și prin ingestie cu băuturi alcoolice contaminate. Rapid se absoarbe în sânge. Spontan sau prin implicarea sistemelor enzimatice se dezintegrează în oxid de azot și un grup nitrilic. Grupul nitrilic se supune reacțiilor de oxidare (cu formarea ionului de nitrat) și reacțiilor de reducere (cu formarea monoxidului de azot). S-a constatat că la animale, peste 30–150 min. după aplicarea în plasma sanguină, toxicul practic nu se determină, însă se mărește conținutul nitraților și al alcoolului izopropilic.

Manifestările de bază ale intoxicației

Toxicul are acțiune methemoglobinizată, neurotoxică (excitabilă la nivelul SNC și relaxantă la nivelul mușchilor netezi ai vaselor sanguine). Toxicul produce vasodilatație arterială și vasodilatație venoasă, dar venele au o sensibilitate mai mare decât arterele. Dilatația venelor mari cauzează creșterea volumului de sânge în ele, rezultând reducerea tensiunii arteriale sistemice. În starea creată, prima reacție este mărirea aportului sanguin în cord și în SNC. La intoxicați apar cefaleea, senzația de pulsații în regiunile temporale, vertijuri, grețuri, dereglări motorice. Pielea feței devine hiperemiată. Se deregleză vederea, acuitatea auzului. Trebuie de menționat faptul că la intoxicațiile ușoare, reacția acută trece rapid. La intoxicațiile grave, tensiunea arterială scade brusc, bolnavii își pierd conștiința, treptat apare cianoza cauzată de methemoglobinei. Așadar, în cazul intoxicațiilor cu nitriți se dezvoltă două tipuri de hipoxii: hemică (provocată de methemoglobinei) și circulatorie (cauzată de vasodilatație). Se pot întâlni și toxicomanii prin inhalări de nitrit de amil, butilnitrit și alți nitriți volatili. După explicațiile toxicomanilor, aceste toxice produc o senzație îndelungată de orgasm. La astfel de persoane există un pericol mare de exitus.

Mecanismul de acțiune toxică

Mecanismul de acțiune al toxicelor depinde de proprietatea lor de a forma în organism monoxid de azot și grup nitrilic. Monoxidul de azot care se formează permanent și în condiții normale în organism îndeplinește funcția de reglare a tonusului vascular, prin excitarea receptorilor corespunzători. Excitarea NO-receptorilor provoacă relaxarea peretelui vascular, iar în cazurile grave, duce la colaps. Ionul de nitrit transformă Hb în MetHb. Mecanismul de formare a methemoglobinei este compus, probabil, este legat cu formarea unei perechi de nitrit-nitrat cu proprietăți de oxidoreducere, care activează procesul de formare a radicalilor liberi în

eritrocite şi cu inhibiţia activităţii MetHb-reductazelor, superoxiddismutazelor şi catalazelor.

Mijloacele de protecţie medicală

La intoxicaţia cu toxice methemoglobinizante, ca antidot este utilizat albastrul de metilen. Preparatul este recomandat în cazurile de formare a methemoglobinei în sânge mai mult de 30%. În cazurile cu anemie, antidotul trebuie să fie administrat cu conţinut mai mic de methemoglobină în sânge. Albastrul de metilen joacă un rol de cofactor suplimentar de transmitere a electronului de la NADPH la MetHb şi de reducere a acesteia timp de 1–2 ore, până la Hb. În procesul reacţiei se formează preparatul leucoforma (forma transparentă). Sistemul de oxidoreducere, format de albastrul de metilen şi de forma transparentă a preparatului, acţionează reversibil şi în cazurile prezenţei suplimentare a formei oxidate (administrarea în doze incorecte, mai mari decât cele necesare) poate provoca formarea suplimentară a methemoglobinei. Pentru ca substanţa să-şi îndeplinească funcţia de antidot, este necesar ca conţinutul de NADPH în eritrocite să fie normal, şi activitatea NADPH-methemoglobin-reductazei să fie adecvată. În cazurile de deficienţă a G-6F-DG şi conţinutul scăzut al NADPH în eritrocite, poate să dezvolte methemoglobinemie şi hemoliză. Albastrul de metilen se administrează i/v, câte 0,1–0,2 ml/kg în sol. de 1% (1–2 mg/kg).

Dacă peste o oră, simptomele de intoxicaţie nu se ameliorează, trebuie să se mai administreze o doză. Se recomandă, ca înainte de a repeta doza, să se determine nivelul methemoglobinei. Una dintre cele mai frecvente cazuri de rezistenţă a patologiei faţă de antidot este deficienţa de G-6F-DG, NADPH-MetHb-reductazei şi prezenţa sulfmethemoglobinemiei. La unii bolnavi, după efectuarea tratamentului, cianoza se poate păstra, în acest caz, simptomul are proprietatea albastrului de metilen de a colora pielea. Doza toxică a albastrului de metilen este 7–15 g/kg.

Cauza acţiunii adverse a preparatului constă în proprietatea formei oxidate a preparatului de a oxida Hb (îndeplineşte rolul formatorilor de MetHb). Efectele nocive ale preparatului sunt: apariţia neliniştei, cefalee, greţuri, vome, tremor, tahicardie, dureri abdominale, inhibiţie psihică.

Acidul ascorbic poate intra şi el în reacţie cu toxicele oxidative din eritrocite. Preparatul poate fi considerat ca antidot şi se administrează câte 1–2 g, *per os* sau i/v, câte 50 ml în sol. de 50%. Însă rapiditatea de neutralizare a toxicelor methemoglobineice la antidot este mică, din această cauză, preparatul este ineficient.

Acidul cianhidric și derivații săi

Acidul cianhidric a fost obținut în anul 1782 de chimistul suedez Șeele. Pentru prima dată, toxicul a fost aplicat în calitate de armă chimică de către armata franceză în iulie 1916, ei au împușcat pozițiile trupelor germane cu obuze de artilerie, încărcate cu un amestec constituit din acid cianhidric și arseniu triclorat. În Primul Război Mondial, francezii au aplicat 4000 tone de acid cianhidric și clorcian, însă n-au obținut eficiență militară semnificativă. Aplicarea recepturilor franceze – vensenita (50% HCN, 30% A_SCL_3, 15% S_NCL_4 și 5% $CHCL_3$) și manganita (50% HCN și 50% A_SCL_3), engleze – IL (HCN-$CHCL_3$ 1:1) și amestecul din acid cianhidric și clorcian a fost, de asemenea, ineficientă. În pofida faptului că aceste toxice aveau cea mai înaltă toxicitate dintre toate toxicele aplicate în război ca arma chimică, pericolul acidului cianhidric în campanie este mic din cauza persistenței joase a vaporilor în straturile atmosferei apropiate de pământ. Mai târziu, în anii celui de-al Doilea Război Mondial, nemții au elaborat metode de creare a concentrațiilor eficiente de toxic, capabile să producă afecțiuni în masă. În apropierea lagărului de concentrare Miunster (pământurile Nord Rein-Vestval), ei au turnat din avioanele care zburau în apropiere de pământ, acid cianhidric în formă lichidă asupra deținuților cu măști antigaz. Concentrațiile înalte de toxic au străbătut cutiile măștilor antigaz.

O experiență antiumană este utilizarea camerelor de exterminări în masă cu gaze toxice din lagărele de concentrare din Osfențim, Maidanec și alte localități. Aici, deținuții se îndreptau în încăperi, înzestrate precum camerele de prelucrare sanitară. Medicii hitleriști ocupau locurile de vizionare din afara acestor încăperi și urmăreau manifestările clinice ale otrăvirilor în masă. După comanda lor, în loc de apă, în rețeaua de duș, se transmitea un amestec de apă și eter etilic al acidului cianoformic (ciclon A), care în urma reacționării se transformă în acid cianhidric. Între anii 1961–1971, în Războiul din Vietnam, armata americană a aplicat în scopuri militare cianamidul de calciu ca erbicid. Acest toxic are toxicitate moderată, însă mecanismul de acțiune și clinica intoxicației corespunde acidului cianhidric.

Conform datelor literaturii toxicologiei militare, în SUA sunt elaborate metode de creare a concentrațiilor de luptă a acidului cianhidric. În straturile atmosferei apropiate de pământ s-a obținut o concentrație letală a toxicului de 1 g la m^3, persistența căruia în focar a fost nu mai mare de 10

minute. Acidul cianhidric şi clorcianul nu sunt toxice de dotare, însă ambele se folosesc ca semiproduse ale întreprinderilor industriei chimice. Deci, aceste potenţiale industriale se pot folosi în timp de război pentru primirea substanţelor toxice cu acţiune generală. Evenimentele tragice care au avut loc în decembrie 1984, în capitala statului din India „Madhya Pradesh" în oraşul Bhopal, confirmă aceasta. În subsolurile întreprinderii chimice a unui concern american (Union Carbide), se păstrau 60 tone de metilizocianat (derivat al acidului cianhidric) în formă de gaz suprimat. În urma accidentului, gazul a explodat oraşul având o populaţie de 1 milion de oameni. Acest accident a cauzat afectări grave la 50000 de oameni, dintre care 5000 au decedat.

Proprietăţile fizico-chimice ale acidului cianhidric

Denumirea condiţionată a acidului cianhidric este substanţa AS (SUA); Vn (Anglia); Forestite (Franţa). Această substanţă reprezintă un lichid, care fierbe uşor (temperatura de fierbere 26°), are volatilitate înaltă (1000 mg/l) şi miros de migdal amar. În amestec cu aerul sau la păstrare îndelungată, acesta poate exploda. În componenţa substanţei intră 0,5% de acid izocianic, care se deosebeşte prin toxicitate înaltă. După oxidare, acidul izocianic se transformă în acid cianic, care rapid se hidrolizează, formând amoniacul şi bioxidul de carbon. După halogenizarea acidului cianhidric cu clorul atomar se formează o nouă substanţă toxică – clorcianul (anhidrida clorurică a acidului cianic).

Clorcianul, spre deosebire de acidul cianhidric, este mai greu decât aerul, temperatura de fierbere –12,6°C, volatilitatea – 3300 mg/l. Infectarea cu acid cianhidric şi clorcian în condiţii de campanie este posibilă numai pe cale inhalatorie. La concentraţia toxicului de 0,005 mg/l, apar semne de intoxicaţii uşoare: cefalee, vertij. Această concentraţie poate fi socotită ca cea de prag. Concentraţia letală medie pentru HCN constituie de la 1 până la 5 mg/min/l, pentru CLCN – 11 mg/min/l. Resorbţia prin piele este posibilă în cazul contaminării pielii cu acid cianhidric lichid pe o suprafaţă mai mare de 5 cm^2 sau la concentraţia vaporilor de 5 mg/min/l. În aceste condiţii, care pot fi create numai în încăperi închise, masca antigaz nu protejează persoana şi toxicul poate pătrunde în organism prin piele şi prin căile respiratorii. La ingestie, acidul cianhidric provoacă intoxicaţii letale în doză de 1 mg/kg. Sărurile simple ale acidului cianhidric sunt foarte toxice: cianura de sodiu duce la sfârşit letal la ingestia dozei de 2,5 mg/kg din masa corpului, cianura de potasiu – 3,5 mg/kg din masa corpului, cianplav – 8,5 mg/kg din masa

corpului, cianamid de calciu – 650 mg/kg din masa corpului. Glicozidul natural, amigdalina din semințele sâmburilor caiselor, piersicilor, prunelor, vișinilor etc., pătrunzând în stomac sub influența mediului apos și în prezența enzimelor, se transformă în acid cianhidric. În țările sudice, consumul unei sute de grame de sâmbure de caise nu este periculos, deoarece cantitatea mică de acid cianhidric, format în stomac, sub acțiunea sucului gastric, rapid prin oxidare cu rodanaza ficatului, se transformă în sulfocianură, substanță slab toxică (de 300 ori mai puțin toxică). Trebuie de menționat faptul că riscul intoxicației la oameni în zilele pașnice este destul de mare, deoarece derivații acidului cianhidric se utilizează pe larg în industria chimică pentru producerea pesticidelor carbamice, poliuretanelor și poliureei.

Ultimii se utilizează în industria textilă și de fabricare a pielii artificiale. Acidul cianhidric se utilizează în producerea metacrilatelor, din care se produce sticla organică, acrilonitrila (un produs pe baza căruia se sintetizează guma artificială și se produc fibrele sintetice de orlon sau nitron). O cantitate tot mai mare de acid cianhidric se prelucrează în aminoacizi, detergenți, complexoni pentru industria metalurgică. Însuși acidul cianhidric se folosește ca fumigant, pentru prelucrarea copacilor de masline și citruse și pentru nimicirea insectelor și rozătoarelor în ambarele de păstrare a cerealelor, în depozitele căilor ferate și ale navelor maritime. Producerea anuală mondială a acidului cianhidric depășește 300 mii tone.

Acidul cianhidric se hidrolizează în apă foarte lent, inițial până la formalină, care apoi se transformă în formiat de amoniu. În prezența acizilor și a bazelor puternice, viteza hidrolizei crește. În prezența alcalinelor, toxicul se transformă în cianuri toxice (săruri). Acidul cianhidric este capabil să reacționeze cu substanțele din grupul oxidanților. Reprezentanții acestui grup, cu proprietăți oxidative puternice după oxidare, transformă acidul cianhidric în acid cianic, însă majoritatea altor oxidanți transformă toxicul în dician, care rămâne toxic. Acidul cianhidric este capabil să reacționeze cu substanțele, care conțin în componența lor grupul carbonilic, de exemplu: cu aldehidele și cetonele. Produsele reacționării toxicului cu aceste substanțe sunt oxinitrilele (cianhidridele). Ultimele pot fi prelucrate în nitrile, etere ale acidului acrilic și metacrilic, care sunt monomere pentru primirea fibrelor sintetice, a cauciucului și a sticlei organice. Reacția dintre formaldehidă și acidul cianhidric poate fi folosită pentru decontaminarea toxicului, iar reacția cu glucoza – pentru profilaxia și tratamentul afectării.

Acidul cianhidric, în mediul alcalin, uşor reacţionează cu sărurile unor metale. După prelucrarea soluţiilor bazice ale toxicului cu sărurile, care conţin fier bivalent şi trivalent, are loc formarea fierocianurii de fier. Această reacţie se foloseşte pentru neutralizarea toxicului în cutia măştii antigaz şi pentru depistarea lui în mediul înconjurător.

Toxicocinetica

Calea principală de pătrudere a toxicului în organism este cea inhalatorie. La crearea concentraţiilor mari în focar ale vaporilor nu este exclusă pătrunderea toxicului şi prin piele. În caz de ingestie a acidului cianhidric şi a sărurilor lui, absorbţia începe în cavitatea bucală şi se termină în stomac. După ce toxicul nimereşte în organism, acesta rapid disociază, iar ionul CN^- se distribuie în organism. Datorită dimensiunilor sale mici, el uşor străbate toate barierile histohematice. O porţiune de acid cianhidric se elimină din organism în forma neschimbată cu aerul expirat (de aceea, de la bolnav miroase a migdal amar). O parte mai mare a toxicului este supusă transformărilor metabolice: parţial se oxidează prin acid cianic (HCNO) în CO_2 şi amoniac, însă preponderent intră în reacţii de conjugare cu substanţele endogene, care conţin sulf, formând compuşi rodanici slab toxici, care pot fi eliminaţi prin rinichi şi cu salivă. După cum se presupune, în calitate de donatori de sulf, în celule sunt ionii tiosulfiţi, cisteina şi tiosulfonii. Transformarea are loc prin implicarea enzimelor tisulare (tiosulfat-tiotransferaza (rodanaza) şi mercaptopiruat-cianidsulfotransferaza), preponderent în ficat şi rinichi. Eliminarea maximală a compuşilor rodanici din organism are loc în ziua a doua.

Mecanismul de acţiune toxică

Acidul cianhidric reacţionează specific cu unul dintre fermenţii blocului enzimatic al respiraţiei tisulare – citocromoxidaza A_3 – care se află în afara membranei mitocondriale a celulelor şi de aceea este cea mai afectată dintre toţi citocromii (ceilalţi fiind plasaţi în interiorul mitocondriilor). Esenţa chimică a respiraţiei tisulare constă în oxidarea biologică a produselor transformărilor enzimatice ale glucozei cu oxigenul molecular, eliminarea prin acest proces a energiei şi acumularea ei în urma fosforilării substraturilor în macroergi – molecule de ATF. În componenţa blocului enzimatic al respiraţiei tisulare intră fermenţii, care asigură deshidratarea substratului organic (dehidrogenarea), transformarea atomilor descindaţi de hidrogen în protoni, captarea şi transmiterea electronilor de la fosele orbitale ale hidrogenului la oxigen şi activarea acestuia. Oxigenul primeşte

electroni de la ultimul citocrom al lanțului respirator – citocromoxidaza A_3. Această enzimă este o proteină compusă, în componența căreia intră grupul prostetic fieroporfirinic. Ionul de fier al acestui grup din componența enzimei, consecutiv își schimbă gradul său de oxidare de la Fe^{3+} până la Fe^{2+} și invers până la Fe^{2+}. Primind electroni de la citocromii precedenți, ionul fierului se reduce până la Fe^{3+}, iar după transmiterea electronilor la oxigenul atomar se oxidează până la Fe^{2+}.

Acidul cianhidric intră în reacții de schimb cu grupa prostetică a citocromoxidazei A_3 și afectează enzima în momentul transformării ei în formă oxidată. Fierul trivalent își pierde capacitatea de a se reduce și nu poate activa oxigenul atomatic aportat la țesuturi cu sângele din pulmoni. Din această cauză, în cazul acestui tip de intoxicație, oxigenul nu se consumă, ci trece ca prin tranzit din sângele arterial în cel venos. Așadar, la intoxicația cu acid cianhidric are loc întreruperea respirației tisulare la cea mai importantă etapă de utilizare a oxigenului de către țesuturi, astfel provocându-se o hipoxie tisulară. Sângele venos, fiind bogat în oxigen, condiționează culoarea pielii în roz aprins. Ținând cont de prezența citocromoxidazelor A_3 în toate celulele și de importanța majoră a enzimei în procesele de oxidare biologică, devine clar caracterul universal de acțiune al toxicului de provocare a hipoxiei tisulare și de inhibare a reacțiilor de oxidare în toate țesuturile organismului. Paralel, se deregleazǎ procesele de formare a macroergilor, se activează glicoliza, țesuturile trec de la metaboismul aerob la cel anaerob. Pe lângă acțiunea directă a cianurilor asupra țesuturilor, un rol semnificativ în formarea simptomelor acute ale intoxicației îl are mecanismul reflector. În organism există formațiuni, sensibilitatea cărora la dezvoltarea hipoxiei este cu mult mai mare decât la alte structuri. Cele mai studiate dintre aceste structuri sunt glomerulii carotidieni. Prin aceste formațiuni, perfuziază 20 ml de sânge la 1 g de țesut, iar prin creier doar – 0,6 ml. Glomerulul este alcătuit din două tipuri de celule (după Gess): a) celule glomerulare bogate în mitocondrii; b) celule capsulare. Terminația nervului Gering, care leagă structurile cu SNC, trece prin corpurile celulelor de tipul 1 și are numai atingere de celulele de tipul doi. Conform datelor lui M. L. Belenichii, din partea glomerulului carotidian apar reflexe deja la schimările minimale ale PO_2, pH și a altor indici metabolici, care nu sunt încă capabili să provoace unele dereglări în alte țesuturi.

Un excitant puternic al acestor structuri este cianura de potasiu. S-a ajuns la concluzia că rolul principal al glomerulului carotidian constă în

transmiterea impulsului nervos creierului din momentul inițierii dereglărilor metabolismului energetic. Se presupune că reacția reflectorie din partea glomerulilor este legată cu reducerea conținutului moleculelor de ATF în aceste structuri, după care are loc emisia substanțelor chimice de către celulele carotidiene, care excită terminația nervului Gering. Excitarea glomerulului carotidian provoacă: excitarea SNC, hipertensiune arterială, bradicardie, mărirea frecvenței și a adâncimii respirației, aruncarea catecolaminelor de către suprarenale, hiperglicemie etc. Deci, au loc toate reacțiile caracteristice pentru intoxicațiile acute cu toxice ce au acțiune generală. Manifestările inițiale ale intoxicației sunt efectele formate în urma supraexcitării sistemelor speciale de reglare și a bioenergeticii tisulare. Cele mai sensibile la hipoxie sunt creierul și cordul. Din această cauză, aceste organe sunt cel mai des afectate și primele semne apărute în cazurile de hipoxie tisulară pronunțată sunt dereglarea activității SNC, iar centrul respirator și vasomotor pot fi rapid inhibate. În cazurile intoxicațiilor grave cu acid cianhidric, intoxicația are o evoluție rapidă și moartea poate surveni după o perioadă scurtă de la debutul intoxicației.

Simptomatologia și formele clinice ale intoxicației

Intoxicația acută cu acid cianhidric se poate prezenta în două forme: fulgerătoare și acută lentă.

Forma fulgerătoare apare în urma inhalării unei cantități mari de toxic. Intoxicatul are senzația de sufocare, face câteva mișcări respiratorii ample, se prăbușește, își pierde cunoștința, după care apare apneea și stopul cardiac. Intoxicatul are un facies înspăimântat, cu exoftalmie, midriază, trismus, iar poziția finală a capului este în hiperextenzie. Această formă nu benificiază de tratament.

Forma acută lentă prezintă o evoluție în patru faze, care se succed totuși destul de repede:

• faza de excitație, caracterizată prin următoarele simptome: miros de migdale amare, gust metalic și senzații de arsură a mucoasei buco-faringiene, amorțirea vârfului limbii, cefalee intensă, neliniște, vertij, tahipnee, tahicardie, cardialgii, anxietate, mișcări deprimate, iritarea conjuctivei ochilor etc.;

• faza de depresiune, în care după câteva mișcări respiratorii dezordonate, respirația fiind frecventă și superficială, se instalează apneea tranzitorie care poate să dureze aproximativ un minut, tahicardia se schim-

bă cu bradicardie, apare midriaza, exoftalmie, pot apărea voma, durerile toracice și senzațiile de presiune toracică; cunoștința este inhibată, pielea și mucoasele vizibile au culoarea de roz aprins;

• faza convulsivă se manifestă prin fibrilații musculare, trismus, spasm al extensorilor, exoftalmie, convulsii tonico-clonice terminate, de obicei, în opistotonus, în această fază, bolnavul își pierde cunoștința; respirația devine rară, însă cianoza nu se determină. Inițial au loc bradicardia, hipertensiunea arterială, creșterea minut-volumului cardiac, care apoi alternează cu hipotonia arterială, tahicardie, aritmie; se dezvoltă insuficiența cardiacă acută; este posibilă asistolia; reflexele fotomotor și cornean sunt abolite; tonusul muscular este semnificativ mărit;

• faza paralitică este cea cu care se termină, de obicei, intoxicația severă. În această fază se oprește respirația, dispare reflexul cornean și alte reflexe, apar hipotonia musculară, defecația și micțiunile involuntare, hipotermia corpului, survine starea de comă profundă, pulsul este rar, cu amplitudine mare, iar apoi frecvent și filiform. Tensiunea arterială scade, contracțiile miocardice devin rare, aritmice și apoi încetează.

Trebuie de menționat faptul că inhibiția respirației tisulare duce la schimbări din partea conținutului celular, tot așa și din partea conținutului electrolitic, acido-bazic și biochimic al sângelui. Conținutul în sânge a eritrocitelor se mărește din cauza contracției reflectorice a splinei și eliminarea celulelor din depozit. Tensiunea parțială a oxigenului în sângele venos crește, culoarea sângelui venos este roșie aprinsă din cauza conținutului suplimentar de HbO_2. Conținutul de CO_2 în sânge este micșorat din cauza scăderii proceselor bioenergetice în țesuturi și creșterea eliminării gazului în condiții de hiperventilație. Această dinamică a conținutului de gaze în sânge, mai întâi, duce la alcaloză respiratorie, apoi – la acidoză metabolică. În sânge se acumulează produsele de oxidare incompletă, crește conținutul acidului lactic, al corpilor cetonici și conținutul glucozei. Durata evoluției intoxicației, precum și a perioadelor clinice oscilează în limite semnificative (de la câteva minute până la câteva ore). Aceasta depinde de doza nimerită în organism a toxicului, starea organismului înainte de otrăvire și alți factori.

Când intoxicația nu este letală, evoluția se poate opri în oricare dintre formele enumerate mai sus, după care urmează restabilirea funcțiilor vitale și vindecarea completă. În perioada de recovalescență pot apărea crize:

pierderea cunoştinţei, convulsii, dispnee, de aceea bolnavii necesită supraveghere permanentă, cel puţin 24–28 de ore.

Consecinţele intoxicaţiei

Una dintre cele mai frecvente consecinţe ale intoxicaţiei acute cu acid cianhidric este encefalopatia toxică. După perioada acută a intoxicaţiei, timp de câteva săptămâni, la pacienţi persistă anxietate, cefalee, dereglări în coordonarea mişcărilor, dereglări de vorbire. Pot fi pareze sau paralizii ale unor grupuri de muşchi, dereglări psihice. Apar dereglări cardiovasculare persistente, cauzate de ischemia miocardică. Dereglările sistemului respirator sunt labilitatea centrului respirator şi istovirea rapidă la eforturi fizice.

Particularităţile de acţiune ale derivaţilor halogenaţi ai acidului cianhidric

Substituţia atomului de hidrogen în molecula acidului cianhidric cu halogene duce la formarea haloidcianurilor.

Clorcianul

Ca toxic de luptă, pentru prima dată a fost aplicat în Primul Război Mondial, în octombrie 1916, de către armata franceză. Clorcianul este un lichid incolor, transparent, fierbe la temperatura de 12°C, are un miros iritant (mirosul clorului). Densitatea relativă a vaporilor de aer este 2,1.

După toxicitate, toxicul este asemănător acidului cianhidric, însă spre deosebire de acesta, are şi proprietăţi iritative. Toxicul provoacă lacrimaţie, iritarea mucoasei nazale, a faringelui şi a traheei. În concentraţii mari poate provoca edem pulmonar toxic.

Mijloacele de protecţie medicală

Antidoturile acidului cianhidric, care sunt cunoscute în zilele de azi, au proprietăţi de antagonism chimic cu toxicul sau pot accelera metabolismul substanţei toxice în organism, formând cu el o legătură, substanţele care conţin grupul aldehidic în moleculă (glucoza) şi preparatele cobaltului (hidroxicobolamina, Co-EDTA etc.) au capacităţi de a neutraliza ionul de cianură. Formatorii de MetHb care oxidează fierul hemoglobinic bivalent până la fier trivalent pot fi consideraţi antagonoşti ai cianurilor, prin acţiunea lor asupra organismului, legată cu capacitatea ionului de cianură de a face legătură cu fierul trivalent al MetHB. Intensificarea eliminării cianurilor din organism se poate obţine prin administrarea preparatelor capabile

să stimuleze biotransformarea biologică a toxicului în compuşi rodanici mai puţin toxici (tiosulfatul de sodiu).

Glucoza. Efectul de antidot al preparatului depinde de capacitatea compuşilor, care conţin în componenţa lor grupul aldehidic, de a forma cu toxicul legături persistente slab toxice (cianhidrine). Preparatul se administrează intravenos, câte 20–25 ml, în formă de soluţie de 25–40%. Pe lângă capacitatea de a lega toxicul, glucoza acţionează benefic asupra sistemului respirator, a funcţiei cardiace şi măreşte diureza.

Preparatele care conţin cobalt. Cobaltul formează legături trainice cu ionul de cianură. În experienţele pe animale s-a demonstrat că mulţi compuşi ai cobaltului sunt toxici pentru organism şi nu pot fi utilizaţi în practica clinică. Situaţia s-a schimbat după ce experienţele pe animale au arătat eficienţa în tratamentul intoxicaţiilor cu acid cianhidric al hidroxicobolaminei (vitamina B_{12}). Preparatul este foarte eficient, puţin toxic, însă scump, ceea ce mai necesită căutarea altor compuşi din această grupă. Mai puţin toxică şi mai eficientă este sarea de cobalt al EDTA (Paulet 1952), care se utilizează în unele ţări în calitate de antidot la intoxicaţiile cu cianuri.

Formatorii de MetHb. Aceste antidoturi oxidează fierul bivalent al Hb în fier trivalent şi atunci, MetHb formată este capabilă să intre în reacţie cu toxicul, astfel, împedică pătrunderea lui în ţesuturi. Din cauza mişcării concentraţiei toxicului liber circulant în sânge se creează legătura ionului de cianură cu citocromoxidaza A_3. Complexul format din ion de cianură şi MetHb nu este rezistent şi peste 1–1,5 ore începe să se distrugă. Însă, procesul de disociere a CNMetHb este lent şi ionul de cianură care se elimină din compus este exclus din organism. Trebuie de menţionat faptul că în intoxicaţiile grave pot fi posibile recidive. Ca antidoturi ale acidului cianhidric din grupul formătorilor de MetHb sunt nitritul de amil, nitritul de sodiu, 4-metilaminofenolul, 4-etilaminofenolul (antician), albastrul de metilen. MetHb nu este capabilă să transporte oxigenul, de aceea, trebuie să fie administrate anumite doze curative de preparate, pentru a nu provoca o hipoxie puternică de aport (pentru a forma până la 25–30% de MetHb). Unul dintre cei mai des utilizaţi compuşi din grupul formatorilor de MetHb este nitritul de sodiu ($NaNO_2$). Din cauza persistenţei mici la păstrare, soluţiile apoase ale preparatului se pregătesc extempore. Pentru acordarea

primului ajutor medical intoxicațiilor cu acid cianhidric, preparatul se administrează intravenos, lent, în sol. de 1–2%, câte 10–20 ml.

Nitritul de amil este destinat acordării primului ajutor. După strivire, fiola cu nitritul de amil se introduce sub cagula măștii antigaz. În caz de necesitate, preparatul poate fi administrat repetat. În prezent, se consideră că nitritul de amil, pe lângă capacitatea de a forma MetHb, are acțiunea de vasodiladație cerebrală și poate mări aportul sanguin în creier.

Dietilaminofenolul (antician) este încă o substanță care poate fi utilizată ca antidot în cazul intoxicațiilor cu acid cianhidric. Anticianului prima dată se aplică în formă de soluție (20%), câte 1 ml, intramuscular sau intravenos. În cazul administrării intravenoase, preparatul se diluează în 10 ml sol. Glucoză (10–40%), cu viteza de perfuzie 3 ml/min. În caz de necesitate, preparatul poate fi introdus repetat peste 30 min., intravenos, în doză de 1 ml. Dacă este necesar, doza se poate repeta peste 30 min.

Albastrul de metilen are acțiune slabă de formare a MetHb, însă este capabil să activeze respirația tisulară. Preparatul se administrează intravenos, în formă de sol (1%) diluat în 50 ml sol. glucoză (25%).

Tiosulfatul de sodiu. După cum s-a demonstrat anterior, una dintre căile de biotransformare a cianurilor în organism este formarea legăturilor rodanice, reacționarea cu compușii endogeni, care conțin sulf. Rodanidele sulfocianuri formate sunt de 300 de ori mai puțin toxice decât acidul cianhidric și se elimină cu urina. Viteza de formare a rodanidelor în organism, după administrarea tiosulfatului de sodiu, crește de 15–30 de ori, de aceea administrarea tiosulfatului de sodiu, în calitate de antidot suplimentar, este destul de eficientă. Pe lângă aceasta, tiosulfatul de sodiu potențiază acțiunea altor antidoturi. Preparatul se introduce i/v, în formă de 30%, 50 ml. Acordarea ajutorului în cazul intoxicației cu acid cianhidric trebuie începută cu administrarea formatorilor de MetHb, apoi, se trece la administrarea altor antidoturi. Pe lângă terapia specifică a intoxicației cu acid cianhidric se efectuează și terapia simptomatică, în care un rol important îl are oxigenația hiperbarică.

Caracteristica medico-tactică a focarelor de afectare cu acid cianhidric și clorcian

Toxicele de luptă cu acțiune generală pot fi aplicate de către inamic, pentru asigurarea acțiunilor de luptă în ofensivă.

Însă este dificil să se prognozeze dimensiunile pierderilor din cauza lipsei descrierilor focarelor reale de afectare şi a modulelor acestora.

Este clar că acest focar va avea acţiune rapidă şi nepersistentă, în care pierderile sanitare se vor forma în primele 3–5 minute, iar moartea bolnavilor gravi poate surveni timp de 1 oră de la intoxicaţie. După acordarea ajutorului medical calificat, majoritatea bolnavilor, peste 2–3 zile, se vor întoarce în unităţi. Pentru accelerarea reabilitării bolnavilor este rezonabil să li se acorde o zi sau două de odihnă în echipa de însănătoşire, în detaşamentul medical independent, unde vor primi un tratament ambulatoriu (glucoză, polivitamine, bemitil). În cazurile apariţiei diferitor complicaţii (din partea pulmonilor, SNC, astenizare pronunţată), bolnavii vor fi transferaţi într-un spital militar.

Tabelul 36

Volumul aproximativ al acordării ajutorului medical bolnavilor infectaţi cu acid cianhidric şi clorcian

Tipul ajutorului medical	Principiile acordării ajutorului medical			
	Reactivarea citocromoxidazei	Oxidarea ionului de cianură	Neutralizarea ionului de cianură	Lichidarea hipoxiei
Primul ajutor medical	Inhalarea vaporilor de nitrit de amil câte 0,5 ml, procedura se poate repeta peste 30 min.	–	–	Efectuarea ventilaţiei artificiale manual
Ajutorul premedical	Antician 1 ml (20%), i/m sau repetarea administrării nitritului de amil	–	–	Scoaterea măştii antigaz, efectuarea ventilaţiei artificiale (din gură în gură), inhalări cu oxigen, cordiamina 1ml i/m
Primul ajutor medical	Administrarea repetată a anticianului i/m sau i/v, câte 1 ml (20%), sau sol. Nitrit de sodiu (2%) 10–20 ml, i/v	Tiosulfat de sodiu (30%) 20–30 ml i/v (peste 10–20 min. după antician)	Sol. Glucoză (25%) 20 ml, i/v (după tiosulfat)	Efectuarea oxigenoterapiei, administrarea cordiaminei 1 ml, i/m (în caz de pneumonii, edem pulmonar vezi tratamentul lor la etapă în tabelul respectiv)

SUBSTANŢELE TOXICE CU ACŢIUNE PULMONOTOXICĂ

Pulmonotoxicitatea este proprietatea unor toxice de a provoca dereglări funcţionale şi structurale la nivelul organelor respiratorii. Astfel de schimbări pot fi provocate prin acţiunea locală a toxicelor (direct asupra parenchimului pulmonar) şi în urma acţiunii resorbtive. Foarte multe substanţe chimice posedă proprietăţi pulmonotoxice. Pulmonii, având o suprafaţă mare (aproximativ 70 m^2), sunt permanent expuşi acţiunii diferitor substanţe toxice prezente în aerul inspirat. În majoritatea cazurilor, concentraţia substanţelor toxice în aerul inspirat este subtoxică şi astfel de expuneri nu se manifestă. Însă în cazul în care nivelul de expunere a toxicului este destul de mare, se provoacă un proces toxic, severitatea căruia variază în limite largi, de la iritări nesemnificative ale căilor respiratorii (reacţia toxică tranzitorie), până la modificări pronunţate din partea structurilor sistemului respirator, susţinute de tulburări severe din partea multor organe şi sisteme ale organismului. Ţesutul pulmonar este foarte sensibil şi la unele toxice care pătrund în organism prin alte căi (ingestia paraquatului). Aşadar, substanţele toxice la care pragul de sensibilitate a sistemului respirator este mai mic decât la alte organe şi sisteme, iar tabloul clinic de afectare se caracterizează prin dereglări structurale şi funcţionale ale căilor respiratorii, pot fi considerate pulmonotoxice.

Un pericol mai mare pentru om (din cauza toxicităţii înalte sau a utilizării frecvente în diferite domenii gospodăreşti) reprezintă compuşii chimici ai următoarelor grupe:

1) halogeni (clorul, fluorul);
2) anhidride ale unor acide minerale (oxizi de azot, oxizi de sulf);
3) amoniac;
4) derivaţi halogenaţi ai acidului carbonic (fosgen, difosgen);
5) nitroalcani halogenaţi (clorpicrina, tetraclordinitroetanul);
6) halogenfluoride (clorul tetrafluorat);
7) halogensulfide (sulful pentafluorat);
8) derivaţi halogenaţi ai hidrocarburilor (perftrizobutilen);
9) izocianaţi (metilizocianat).

Unele substanţe chimice care au acţiune pneumonotoxică cu toxicitate înaltă reprezintă interes pentru toxicologia militară.

Astfel de substanţe ca clorul, fosgenul, difosgenul, clorpicrina, sulful pentafluorat, perfluorizobutilen s-au studiat pentru a fi utilizate ca componente ale armei chimice. Substanţele chimice cu acţiune pulmonotoxică, care au fost aplicate în război ca armă chimică de nimicire în masă, au primit denumirea de substanţe toxice sufocante (asfixiante). Dintre toxicele militare care au fost folosite cu acest scop fac parte clorul, fosgenul şi difosgenul. În războiul contemporan, probabilitatea aplicării acestor toxice este mică. Însă afectările în masă cu substanţe chimice sufocante pot apărea şi în zilele paşnice în caz de accidente provocate de obiectele chimice industriale.

Atât substanţele chimice cu acţiune pulmonotoxică enumerate anterior, cât toxicele iritante, în concentraţii mari, unele substanţe dermato-resorbtive la expuneri în formă de vapori şi aerozol, au capacităţi de a provoca dereglări funcţionale şi structurale ale căilor respiratorii.

Principalele forme patologice ale sistemului respirator de etiologie chimică

Procesele de bază de afectare acută cu substanţe pulmonotoxice sunt modificările inflamatoare la nivelul căilor respiratorii (laringita acută şi traheobronşita) şi a parenchimului pulmonar (pneumonia acută, edemul pulmonar toxic, arsurile pulmonare).

Localizarea afectării

Locul de intervenţie a gazelor şi a vaporilor inhalaţi este determinat de gradul lor de solubilitate în stratul subţire de lichid (şi apă), care acoperă mucoasa căilor respiratorii şi a epiteliului alveolar. Substanţele bine solubile în apă, cum ar fi, amoniacul, dioxidul de sulf, se fixează preponderent în tractul respirator superior. Din această cauză, efectul toxic de bază al acestor substanţe se produce la nivelul căilor respiratorii superioare, iar părţile inferioare ale căilor respiratorii se afectează doar la concentraţii foarte mari ale toxicelor. Şi invers, substanţele slab solubile în apă – fosgenul, oxizii azotului, perfluorizobutilen – preponderent afectează zonele profunde ale pulmonilor. Deci, solubilitatea scăzută în apă a pulmonotoxicelor condiţionează afectarea zonelor profunde ale parenchimului pulmonar. Substanţele hidrosolubile pot pătrunde în zonele profunde ale pulmonilor, în cazurile în care toxicul este inhalat prin gură, aceasta se întâmplă când omul se află în stare inconştientă sau la efort fizic. În ambele situaţii, gradul de afectare

a parenchimului pulmonar crește. Un factor important, care determină caracterul afectării organelor respiratorii, este tipul de celule expuse acțiunii toxicului. În țesutul pulmonar și al bronșiilor s-au determinat mai mult de 40 de tipuri de celule, fiecare dintre acestea având particularități morfofuncționale și sensibilitate deosebită la acțiunea toxicelor.

Tabelul 37

Sensibilitatea diferitor tipuri de celule pulmonare față de unele pulmonotoxice

Factorul etiologic de afectare	Elementele celulare		
	pneumatocite	endoteliocite	celulele Klar
Paraquatul	+ + +	+	-
Oxidul de azot	+ + +	++	-
Clorul	+ + +	+	-
Tetracarbonilul de nichel	+ + +	+	-
Clorpicrina	+ + +	+ +	-
Monocrotalina	+	+ + +	-
Oxigenul (98–100%)	+	+ + +	+
Fosgenul	+	+ + +	+
Tetraclorura de carbon	+	-	+ + +
Brombenzenul	+ +	+	+ + +

Notă: (-) – nesensibile; (+) – slab sensibile; (+ +) – cu sensibilitate medie; (+ + +) – cu sensibilitate mare.

Afectarea căilor respiratorii

Căile respiratorii sunt acoperite cu epiteliul ciliar. Celulele secretorii, perioase, Clar, caliciforme și un rând de alte celule produc un secret, care acoperă într-un strat subțire mucoasele căilor respiratorii. Cilii epiteliului, prin mișcări ritmice, mențin scurgerea mucusului din pulmoni. Împreună cu acest mucus din căile respiratorii se elimină particule de substanțe rămase nedizolvate în secretul traheobronșial. Viteza de mișcare a particulelor pe suprafața epiteliului traheei și a bronșiilor este de la 1 până la 4 micrometri/min. Substanțele toxice capabile de a irita și de a provoca procese inflamatoare în căile respiratorii sunt: acroleina, amoniacul, dimetilsulfatul, dioxidul de sulf, metilizocianatul de Na, iperitele (sulfurică și azotică), derivații arsenici, fosforul pentaclorat, sulfura de hidrogen, tetraclorura de

fosfor, clorul, clorura de metil. Cele mai importante schimbări provocate de substanţe pulmonotoxice la nivelul căilor respiratorii sunt:

a) dereglările funcţionale cauzate de iritarea terminaţiilor nervoase ale nervilor olfactiv, trigemen, glosofaringian (reflexul Kretcshmer) şi vag (reflexul Salemo-Aviado);

b) dezvoltarea proceselor necrotice inflamatoare în căile respiratorii, severitatea cărora este determinată de proprietăţile de afectare a toxicelor şi de concentraţia lor în aerul inspirat.

Tulburările funcţionale se manifestă prin tuse, secreţie de mucus, bronhospasm, edeme moderate ale tractului respirator. Aceste dereglări sunt reacţii de protecţie a organismului ca răspuns la efectele nocive ale toxicului. Prin expuneri mai intense ale toxicului, aceste reacţii, iniţial fiind tranzitorii, se transformă în stări patologice grave. Astfel, tusea intensivă şi cu durată lungă poate provoca disfuncţii importante, în special la persoanele sensibile la toxic. Stimularea eliminării de mucus de către glandele mucoasei căilor respiratorii şi celulele caliciforme poate, de asemenea, să se transforme într-o stare patologică. Schimbările necrotice inflamatoare se manifestă prin ulceraţii ale mucoaselor, hemoragii, edem laringian. Trebuie de menţionat faptul că edemul mucoasei căilor respiratorii se dezvoltă treptat, iar sindromul de obstrucţie laringiană poate apărea doar peste câteva ore după expunerea toxicului. Pe lângă afectarea sistemului respirator, la intoxicaţi, se pot urmări şi arsuri ale pielii, ochilor, cavităţii bucale. Aceste afecţiuni pot crea dificultăţi la acordarea ajutorului medical. De obicei, cu cât mai puternic este afectat tractul respirator superior, cu atât este mai mare şansa de afectare a căilor respiratorii profunde. Majoritatea afecţiunilor uşoare ale căilor respiratorii profunde de etiologie chimică se termină fără consecinţe. Însă schimbările exudative pronunţate ale căilor respiratorii, care sunt susţinute de spasmul acestora, inhibiţia reflectorie a centrilor bulbopontini (vasomotor şi respirator), pot determina sindromul asfixic (cianoză, dispnee, pierderea conştiinţei).

Edemaţierea moderată a căilor respiratorii poate fi cauzată de acţiunea înaltă a substanţelor toxice asupra epiteliului mucoaselor, prin stimularea reflexului axonal şi transmiterea impulsului nervos prin nervii aferenţi ai căilor respiratorii (uneori la concentraţii nesemnificative ale toxicului). În actul de stimulare a reflexului axonal, terminaţiile nervoase elimină substanţe biologic active cu masă moleculară mică – tahichinine. Aceste

substanțe provoacă vasodilatație și mărirea permiabilității vasculare (în căile respiratorii – stratul submucos). Astfel, după cum au arătat experiențele, acționează acroleina, formaldehida, izocianatul. O reacție normală la acțiunea iritantelor este bronhospasmul tranzitoriu, care asigură protecția parenchimului pulmonar de afectare. Unele pulmonotoxice provoacă bronhospasm în concentrații incapabile să altereze țesutul pulmonar (dioxidul de sulf). Altele (amoniacul) provoacă bronhospasm numai în concentrații capabile să altereze totodată și țesutul pulmonar. Al treilea (fosgen) alterează țesutul pulmonar, fără a provoca bronhospasm. Alterarea celulelor mucoaselor căilor respiratorii (până la liza acestora) se dezvoltă la inhalarea unei concentrații mari de toxic. În aceste cazuri se lansează un rând de procese, care acționează dăunător asupra statusului respirator al afectaților. Se deregleează contactul nemijlocit între celulele epiteliale, stratul epitelial devine poros (ceea ce permite bacteriilor să penetreze în țesuturi), iar descuamarea și dezlipirea epiteliului mort poate duce la obstrucția căilor respiratorii. Activarea sintetizării și eliminării de către celulele alterate ale citochinelor și ale altor substanțe biologice active provoacă reacții inflamatoare, edemațiere, spasme ale musculaturii netede a bronșiilor. Așadar, alterarea directă a epiteliului de către toxicele inhalate în concentrații mari, semnificativ măresc reacțiile nocive în comparație cu toxicele inhalate în doze mici. În timpul acordării ajutorului medical afectaților, trebuie de ținut cont de faptul că manifestările traheobronșitei pot să se dezvolte imediat după acțiunea toxicelor sau mai târziu. Astfel, edemul progresiv al căilor respiratorii ajunge la maximum, de regulă, peste 8–24 ore după expunerea toxicelor.

În cazul afectărilor grave, peste 48–72 de ore are loc dezlipirea stratului mucos (traheobronșită pseudomembranoasă). Starea majorității afectaților, la terapia adecvată, se normalizează datorită regenerării complete a țesuturilor alterate în decurs de câteva zile-săptămâni (în funcție de gravitatea procesului patologic). Însă la unele persoane se poate dezvolta o stare de sensibilitate mărită față de toxic, care se manifestă prin sindromul de disfuncție reactivă a căilor respiratorii (stare care se aseamănă cu un acces de astm bronșic). Acest sindrom poate fi provocat de izocianate, chiar la o expunere unitară. La unele persoane, care au suportat o acțiune acută a substanțelor toxice sufocante, se dezvoltă un proces inflamator progresiv, care se poate termina cu stenoză traheală, maladie bronhoectatică, obliterarea segmentelor profunde ale căilor respiratorii.

Afectarea parenchimului pulmonar

Parenchimul pulmonar este format dintr-un număr foarte mare de alveole. Alveolele reprezintă microcavități cu pereți subțiri, umplute cu aer, care se deschid în sacul alveolar, în ductul alveolar sau în bronșiola respiratorie. Câteva sute de saci și ducturi alveolare care sunt nemijlocit alăturea formează o unitate respiratorie terminală (acinus). În alveole are loc schimbul de gaze între aerul inspirat și sânge. În calea difuziei gazelor stă bariera alveolocapilară, formată din epiteliul alveolar, substanța intermediară și celulele epiteliale ale capilarelor.

Epiteliul alveolar este format din trei tipuri de celule. Celulele primului tip reprezintă structuri foarte plate, care tapetează cavitatea alveolară, tocmai prin aceste celule se realizează difuzia gazelor. Celulele de tip doi au o formă cuboidă. Suprafața lor este acoperită cu microvilozități, iar citoplasma este bogată în organite lamilare. Aceste celule sunt implicate în metabolismul surfactantului–substanță superficial activă de natură lipoproteică compusă, care intră în pelicula subțire de lichid ce căptușește suprafața interioară a alveolelor. Micșorând puterea tensiunii superficială de suprafață a pereților alveolelor, această substanță nu le permite de a se colaba. Al treilea tip de celule sunt macrofage pulmonare, care fagocitează particulele străine, pătrunse în alveole și care participă la formarea reacției imunologice în țesutul pulmonar. Macrofagele sunt capabile să migreze prin căile respiratorii, vase limfatice și sanguine. Substanța interstițială este, de obicei, reprezentată de mai multe fibre elastice, de colagen, fibroblaste, uneori și de alte tipuri de celule. În procesele patologice ale parenchimului pulmonar se dereglează funcția lui de bază – metabolismul gazelor. Esența schimbului de gaze este difuzia oxigenului alveolar și a bioxidului de carbon din sânge în aerul alveolar. Forța motrică a acestui proces este diferența de presiune parțială a gazelor în sânge și în aerul alveolar. Schimbul de gaze se dereglează la deteriorarea oricărui component al barierei alveolocapilare (epitelial, endotelial, interstițial). Afectarea epiteliului cauzează dereglarea sintetizării, eliminării și depunerii surfactantului, mărirea permiabilității barierei alveolocapilare, mărirea exudării lichidului de edem în lumenul alveolelor.

Afectarea endoteliului mărește permiabilitatea barierei alveolocapilare, provoacă dereglări hemodinamice în pulmoni, schimbă raportul normal între volumul ventilației și hemoperfuzia pulmonară etc. În urma dereglării metabolismului de gaze se dezvoltă anoxemia, care mai întâi se manifestă

la efort fizic, apoi și în repaos. În patologia pulmonară, dereglarea metabolismului pune în pericol viața afectatului, iar uneori se termină letal.

Pneumoniile toxice

În grupul pneumoniilor acute de etiologie chimică se includ diverse alterări, adesea combinate, caracteristicile morfologice ale cărora depind de particularitățile de acțiune a pulmonotoxicelor. Din acest grup, capabile mai frecvent să provoace pneumonii chimice sunt următoarele xenobiotice: acroleina, amoniacul, dioxidul de sulf, vaporii acizilor minerali, iperitele, componenții organici ai amoniacului.

Aceste toxice pot deteriora parenchimul pulmonar, alterând atât pereții alveolelor (alveolită exudativă acută, uneori hemoragică), cât și interstițiul pulmonar (pneumonie difuză interstițială). În cazurile grave are loc necrotizarea țesutului pulmonar și suprainfectarea lui cu formarea abceselor (acroleina) sau cu obstrucția căilor respiratorii (dioxidul de azot). Uneori, forma acută de acțiune a pneumonotoxicelor la nivel pulmonar se transformă în procese toxice cu evoluție lentă, de lungă durată. Dezvoltarea lentă a procesului patologic în pulmoni se datorează nu atât deteriorării directe a parenchimului de către toxic, cât de alterarea leucocitelor polimorfonucleare și a macrofagelor din parenchim, care se acumulează în țesutul pulmonar și în căile respiratorii la inhalarea gazelor toxice. Moartea acestor celule provoacă emiterea în țesutul pulmonar a enzimelor lizozomale, prostoglandinelor, colagenazelor, elastazelor, factorului activator al plasminogenului și a altor substanțe biologic active, datorită cărora se stimulează procesul inflamator, formarea fibrozei pulmonare, a emfizemului și a granulomatozei.

Edemul pulmonar

O formă caracteristică de alterare pulmonară de către pulmonotoxice este edemul pulmonar toxic. Sensul procesului patologic constă în extravazarea plasmei sanguine, inițial în pereții alveolelor, apoi în lumenul lor și în fine în căile respiratorii, inundând pulmonii – dezvoltând o stare care anterior se numea „înec pe uscat". Edemul pulmonar se dezvoltă datorită dereglării echilibrului hidric în țesutul pulmonar (raportului dintre lichidul din vase, spațiul interstițial și alveole). În normă, aportul pulmonar sanguin este echivalent cu refluxul venos și drenarea limfatică (viteza drenării limfatice este mică, aproximativ 7 ml în oră, însă joacă un rol semnificativ în menținerea echilibrului hidric în pulmoni).

Echilibrul hidric în pulmoni este asigurat de:

– menţinerea tensiunii hidrostatice în circuitul mic în limitele normale (în normă, TH este 7–9 mmHg, cea critică – 30 mmHg şi mai mare, viteza circulaţiei sanguine este aproximativ 2,1 l/min.);

– funcţia de barieră a membranei alveolocapilare ce delimitează aerul din alveole de sângele, care circulă prin capilarele pulmonare. Edemul pulmonar poate surveni atât la deteriorarea ambelor mecanisme de asigurare a echilibrului hidric, cât şi la dereglarea numai a unui factor.

În funcţie de factorul menţinerii echilibrului hidric dereglat, edemul pulmonar pe care-l întâlnim în intoxicaţiile acute poate fi hemodinamic, lezional toxic şi mixt. Există şi edem pulmonar toxic, care se dezvoltă prin mecanisme necunoscute până în prezent.

Edemul pulmonar hemodinamic este provocat de creşterea presiunii pulmonare în absenţa oricărei leziuni structurale a peretelui alveolar. El se caracterizează prin: creşterea presiunii în atriul stâng peste 30 mmHg, creşterea excesivă a presiunii în artera pulmonară şi capilarele pulmonare, păstrarea intactă a celulelor alveolare şi a membranei bazale a acestora, conţinutul proteic scăzut al lichidului de edem (0,30 g:1000 ml) şi lipsa fibrinei. Lichidul de edem este de culoare roz, bogat în hematii din cauza microatelectaziilor hemoragice. Volumul capilarelor pulmonare este mărit. Formarea edemului este progresivă. Acest tip de edem pulmonar este produs prin mecanismul principal de supraîncărcare lichidiană, preponderent din cauza alterării toxice a miocardului şi dereglarea capacităţii lui contractile, însă poate fi provocat şi de supraîncărcare lichidiană în timpul tratamentului cu lichide volumice, introduse parenteral (volumul depăşeşte 50% din volumul total sanguin), la fel şi asocierea unor factori ca: anuria, boala mitrală, hipervolemia cronică, persistenţa, supradozajul de corticoizi, fenilbutazona şi sodiu, folosirea unor medicamente ca anestezicele, neurolepticele, β-adrenergicele şi deprimantele sistemului nervos, care provoacă o vasodilataţie arterială pulmonară, perfuzie de vasopresoare care, prin redistribuirea lichidelor circulaţiei sistemice, încarcă mica circulaţie, mai puţin sensibilă la acţiunea acestor droguri.

Edemul pulmonar lezional toxic este provocat de trecerea plasmei din capilarele pulmonare în alveole, datorită leziunilor alveolare şi capilare. Celulele alveolare sunt desprinse de pe membrana bazală şi necrozate sub acţiunea directă sau indirectă a toxicelor. Segmentul capilar al membranei alveolocapilare, datorită leziunilor, devine permiabil pentru plasma sangu-

ină. În perioada iniţială a edemului pulmonar toxic, presiunea hidrostatică din atriul stâng se menţine sub 12 mmHg. Şi presiunea în capilarele pulmonare, debitul şi volumul sanguin pulmonar se menţin în limite normale. În cazul progresării acestui tip de edem pulmonar, se măresc şi tensiunea hidrostatică şi volumul sanguin în vasele pulmonare. Deci, în cazul acestui tip de edem pulmonar are loc alterarea constantă a epiteliului alveolar şi mărirea permiabilităţii capilare, creşte concentraţia proteinelor în lichidul de edem (30–80 g:1000 ml) şi conţinutul fibrinei în el. Formarea edemului este rapidă, explozivă. Septurile alveolare sunt alterate, iar difuziunea de CO_2 este anormală. Volumul capilarelor se micşorează. Se constată prezenţa unui efect accentuat de şunt.

Edemul pulmonar toxic mixt apare în cazul în care la afectaţi se determină alterarea membranei alveolocapilare şi insuficienţa miocardică acută.

Tabelul 38

Substanţele toxice provocatoare de edem pulmonar

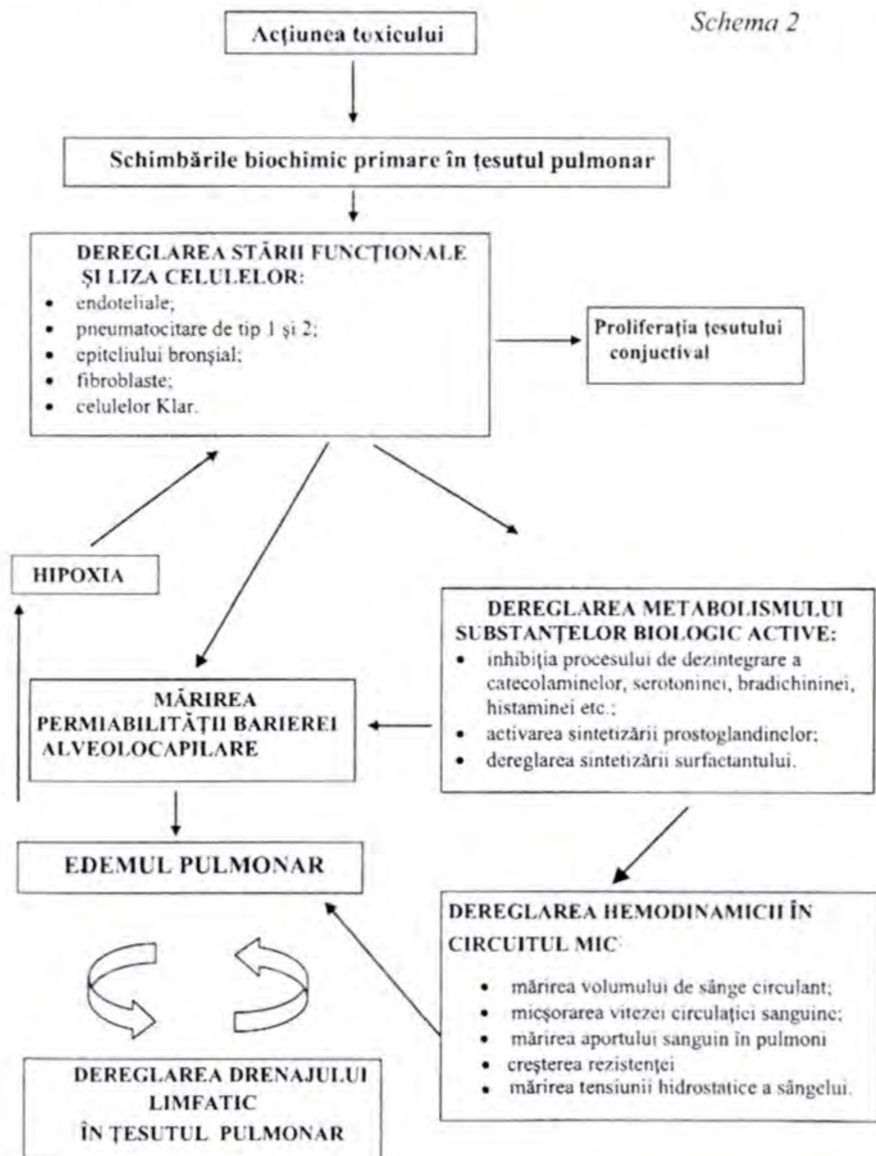
Substanţele toxice provocatoare de edem pulmonar toxic	Substanţele toxice provocatoare de edem pulmonar hemodinamic	Substanţele toxice provocatoare de edem pulmonar mixt
Amoniacul	Arsinele	Levizita
Difosgenul	Monoxidul de carbon	Hidrogenul sulfuric
Dioxidul de sulf	Taliul	Clorpicrina
Dioxidul de azot	Substanţele organofosforice	
Metilizocianatul	Cianurile	
Sulful pentafluoratul		
Paraquatul		
Perfluorizobutilenul		
Clorul tetrafluorat		
Fosgenul		
Clorul şi altele		

Edemul pulmonar toxic

Edemul pulmonar toxic este legat cu alterarea celulelor din componenţa barierei alveolocapilare, provocată de toxic. Toxicele militare capabile să provoace edem pulmonar toxic se numesc *toxice cu acţiune sufocantă* (asfixiantă). Mecanismele de alterare a celulelor pulmonare diferă de la toxic la toxic, însă procesele care se dezvoltă sunt asemănătoare.

Patogenia dezvoltării edemului pulmonar toxic este reprezentată în schema 2.

Schema 2



Alterarea celulelor pulmonare şi liza lor duc la mărirea permiabilităţii barierei alveolocapilare şi la dereglarea metabolismului substanţelor biologic active în ţesutul pulmonar. Permiabilitatea segmentului alveolar şi a celui capilar se schimbă diferit. Mai întâi se măreşte permiabilitatea stratului endotelial şi lichidul vascular extravazează în ţesutul interstiţial, unde temporar se acumulează.

Această fază a dezvoltării edemului pulmonar se numeşte *interstiţială*. În faza interstiţială, compensatoriu drenajul limfatic creşte de 10 ori. Însă această reacţie de adaptare este insuficientă şi lichidul de edem treptat penetrează prin celulele alveolare, distructiv schimbate în lumenul alveolelor, inundându-le. Această fază de dezvoltare a edemului pulmonar se numeşte *alveolară* şi se caracterizează prin manifestări clinice evidente. „Deconectarea" unei părţi din alveole din procesul de ventilaţie se compensează prin destinderea alveolelor nealterate (emfizema), care duce la strivirea mecanică a capilarelor şi a vaselor limfatice. Alterarea celulelor este susţinută de acumularea în ţesutul pulmonar a substanţelor biologic active, cum ar fi: noradrenalina; acetilcolina; serotonina; histamina; angiotenzina I; prostoglandine E_1, E_2, F_2; chininele ce duc la mărirea suplimentară a permiabilităţii barierei alveolocapilare şi la dereglarea hemodinamicii pulmonare. Viteza hemocirculaţiei se micşorează, creşte tensiunea hidrostatică în circuitul mic. La progresarea edemului, lichidul inundează bronşiolele respiratorii şi cele terminale, iar din cauza fluxului turbulent al aerului în căile respiratorii se formează spumă, stabilizată cu surfactantul alveolar spălat de fluxul lichidian. Experienţele efectuate pe animalele de laborator au arătat că conţinutul surfactantului în ţesutul pulmonar, după expunerea toxicului, se micşorează. Acest fapt explică dezvoltarea precoce a atelectaziilor periferice la afectaţi.

Pe lângă aceste schimbări, pentru dezvoltarea edemului pulmonar, o semnificaţie mare au dereglările sistemice, care intră în procesul patologic şi se intensifică în funcţie de evoluţia lui. Cele mai importante dintre acestea sunt: dereglarea conţinutului gazelor în sânge (hipoxia, hipercapnia, apoi hipocapnia), schimbarea conţinutului celular şi a proprietăţilor reologice ale sângelui (vâscozităţii, proprietăţii de coagulare), dereglarea hemodinamicii în circuit, dereglarea funcţiei rinichilor şi a SNC.

Caracteristica hipoxiei

Cauza principală a multor dereglări funcţionale în organism în cazul intoxicaţiilor cu pulmonotoxice este hipoxia. Astfel, în urma dezvoltă-

rii edemului pulmonar toxic, conţinutul oxigenului în sângele arterial se micşorează până la 12% volumar şi mai puţin, la norma de 18–20%, iar în sângele venos – până la 5–7%, la norma de 12–13%. În primele ore de dezvoltare a procesului presiunea de CO_2 creşte mai mult de 40 mmHg. În funcţie de evoluţia patologiei, hipercapnia se schimbă cu hipocapnia. Apariţia hipocapniei poate fi explicată prin dereglarea proceselor metabolice în condiţii de hipoxie, reducerea formării moleculelor de CO_2 şi capacitatea bioxidului de carbon de a difuza prin lichidul de edem. Conţinutul de acizi organici în serul sanguin se măreşte până la 24–30 mmol/l (norma este 10–14 mmol/l). La etapele precoce de dezvoltare a edemului pulmonar toxic, se intensifică excitarea nervului vag. Aceasta duce la iniţierea reflexului Ghering-Breier, deci la începerea prea devreme a procesului de expiraţie.

Respiraţia devine frecventă, însă se micşorează profunzimea acesteia, care duce la scăderea ventilaţiei alveolare. Se micşorează eliminarea bioxidului de carbon din organism şi aportul oxigenului în sânge – apare hipoxemia şi hipercapnia. Scăderea presiunii parţiale a oxigenului şi creşterea presiunii parţiale a bioxidului de carbon în sânge duc la intensificarea frecvenţei respiratorii (reacţia din zonele reflexogene vasculare), însă hipoxia nu numai că nu se micşorează, dar din contra creşte. Cauza acesteia este că în condiţie de tahipnee reflectorie, minut-volumul respirator se păstrează (9000 ml), însă ventilaţia alveolară se micşorează.

În astfel de condiţii normale, la frecvenţa numărului de respiraţii de 18 pe min, ventilaţia constituie 6300 ml. Volumul respirator (9000 ml 18) – 500 ml. Volumul spaţiului mort – 150 ml. Ventilaţia alveolară: 350 ml × 18=6300 ml. La intensificarea tahipneei până la 45 şi la acelaşi minut-volum (9000 ml), volumul respirator se micşorează până la 200 ml. În alveole, la fiecare inspiraţie se inspiră numai 50 ml de aer (200 ml–150 ml). Ventilaţia alveolară pe minut constituie 50 ml×45=2250 ml, deci scade de 3 ori. Odată cu dezvoltarea edemului pulmonar, hipoxia se măreşte. La aceasta contribuie intensificarea dereglărilor metabolismului gazelor (dereglarea difuziei oxigenului prin mărirea stratului de lichid de edem în lumenul alveolelor), iar în cazurile grave – la dereglarea hemodinamicii (până la colaps). Odată cu dezvoltarea dereglărilor metabolice (scăderea presiunii parţiale de CO_2, acidoză, în urma acumulării produselor de oxidare incompletă) se înrăutăţeşte procesul de utilizare a oxigenului în ţesuturi. Astfel, la dezvoltarea procesului patologic în intoxicaţiile cu toxice sufocante, hipoxia

poate fi caracterizată ca hipoxie mixtă: hipoxică, circulatorie şi tisulară. Hipoxia stă la baza dereglărilor grave ale metabolismului energetic. Mai întâi suferă organele şi sistemele care au un nivel mare de consum energetic (sistemul nervos, miocardul, rinichii, pulmonii). Dereglările acestor organe şi sisteme stau la baza tabloului clinic al intoxicaţiei cu substanţe toxice sufocante.

Dereglările conţinutului sângelui periferic

În edemul pulmonar toxic, sângele periferic determină schimbări semnificative. În urma progresării edemului şi a extravazării exudatului în ţesutul interstiţial creşte nivelul hemoglobinei, iar la intensitatea maximă a manifestărilor clinice, ea atinge 200–230 g/l, numărul eritrocitelor se măreşte până la 7–9×10–12/l. Aceste schimbări sunt provocate de hemoconcentraţia şi ieşirea elementelor figurale din depozit (reacţie compensatorie la hipoxie). Numărul leucocitelor (9–11×10^9/l) şi VSH cresc până la 30–60/sec. (în normă 150 sec.). Aceasta duce la hipercoagularea sângelui şi la formarea trombilor, iar în cazul intoxicaţiilor severe – la coagularea intravitală sanguină (sindromul CIS). Hipoxia şi hemoconcentraţia înrăutăţesc circulaţia sanguină deja dereglată.

Dereglările funcţiilor sistemului cardiovascular

Împreună cu sistemul respirator, în edemul pulmonar toxic, sistemul cardiovascular suferă schimbări grave. În perioada precoce se dezvoltă bradicardia, cauzată de excitarea nervului vag. În urma progresării hipoxemiei se dezvoltă tahicardia şi datorită reacţiei compensatorii creşte tonusul vaselor periferice. Din cauza creşterii hipoxiei şi a acidozei metabolice are loc reducerea proprietăţilor contractile ale miocardului, apare capilaroplegia şi stagnarea sângelui în lumenul lor. Scade tensiunea arterială. Paralel creşte permiabilitatea peretelui vascular, ce produce edemul ţesuturilor.

Dereglările funcţiilor sistemului nervos central

Rolul sistemului nervos central în dezvoltarea edemului pulmonar toxic este semnificativ. Acţiunea directă a substanţelor toxice la nivelul receptorilor căilor respiratorii, a parenchimului pulmonar şi a hemoreceptorilor circuitului mic poate cauza dereglări neuro-reflectorii ale barierei alveolocapilare. Calea acestui tip de reacţie reflectorie este reprezentată de fibrele nervoase al nervului vag (calea aferentă) şi de fibrele

nervoase simpatice (calea eferentă), partea centrală a căruia trece prin trunchiul cerebral, apoi în centrii simpatici ai hipotalamusului. S-a demonstrat că aportul sanguin mărit în circuitul mic şi dereglarea metabolismului hidrosalin la animalele experimentale, exterminate cu difosgen, sunt cauzate de creşterea nivelului vasopresinei de către hipofiză. Evoluţia edemului pulmonar toxic, la fiecare substanţă toxică este diferită. Substanţele cu proprietăţi iritative pronunţate (clorul, clorpicrina etc.) provoacă dezvoltarea mai rapidă a edemului pulmonar, decât substanţele care practic nu au proprietăţi iritative (fosgen, difosgen etc.).

Unii autori susţin că grupul toxicelor cu acţiune mai rapidă cuprinde substanţele care alterează preponderent celulele alveolare, iar grupul toxicelor cu acţiune lentă – cele care afectează endoteliul capilarelor pulmonare. De obicei (la intoxicaţiile cu fosgen), edemul pulmonar ajunge la maxim după 16–20 ore de la expunere. La acest nivel, el se menţine timp de 2 zile. Decesul afectaţilor poate surveni la dezvoltarea edemului pulmonar toxic. Dacă în această perioadă, moartea nu a survenit, atunci peste 3–4 zile se începe regresia procesului (resorbţia lichidului prin drenajul limfatic şi mărirea refluxului venos), iar la a 5–7-a zi, alveolele se debarasează complet de lichidul suplimentar. În cazul acestei patologii severe, letalitatea constituie, de regulă, 5–10%, iar mortalitatea – 80% (decesele au loc în primele 3 zile). Complicaţiile posibile ale edemului pulmonar toxic pot fi: pneumoniile bacteriene, formarea infiltratului pulmonar, tromboembolia vaselor magistrale.

Fosgenul

Fosgenul face parte din grupul derivaţilor halogeni ai acidului carbonic. La baza activităţii fiziologice a acestor compuşi este prezenţa legăturii dintre halogen şi grupa carbonil.

Înlocuirea unuia dintre halogeni din molecula compusului cu hidrogen sau cu un radical alchil duce la micşorarea bruscă a pneumonotoxicităţii. Au fost sintetizaţi derivaţii de clor, brom şi fluor ai acidului carbonic, toxicitatea cărora este asemănătoare. Pe lângă fosgen, în calitate de substanţă toxică sufocantă era considerat şi eterul triclormetilic al acidului carbonic (difosgenul). Aceste substanţe au practic aceeaşi activitate biologică. Se consideră că acţiunea difosgenului, la contactul cu ţesutul pulmonar, se bazează pe scindarea moleculei sale în două molecule de fosgen.

Fosgenul a fost obţinut în 1812, de către chimistul englez Davy, care cerceta interacţiunea clorului cu oxidul de carbon în prezenţa luminii solare, de aici a apărut şi denumirea substanţei fosgen (născător de lumină). Substanţa a fost aplicată pentru prima dată în calitate de toxic de luptă în 1915, de trupele germane. Cantitatea totală de substanţă toxică sintetizată în perioada 1915–1918 a ajuns până la 150000 de tone.

În timpul Primului Război Mondial, aproximativ 80% din persoane au decedat din cauza intoxicaţiei cu fosgen. În prezent, rezervele de fosgen şi difosgen care se păstrează în depozitele armatelor urmează să fie distruse. În acelaşi timp, fosgenul şi derivaţii săi constituie materie primă pentru sinteza maselor plastice, a fibrelor sintetice, a coloranţilor şi a pesticidelor. Din această cauză, în ţările industrial dezvoltate, producerea acestei substanţe se intensifică necontenit. Fosgenul reprezintă unul dintre substanţele toxice ale dezintegrării termice a compuşilor clororganici (freonilor, plasticului polivinilclorid, teflonului, carbonului tetraclorat), de acest lucru trebuie de ţinut cont la organizarea primului ajutor medical în focarele catastrofelor şi în cazul accidentelor chimice.

Proprietăţile fizico-chimice

Denumirea condiţionată şi codul toxicului este fosgen, D-Stoff (Germania); CG (SUA, Anglia); Palite (Franţa). Denumirea chimică este Carbonilclorid. Substanţa reprezintă, în condiţii obişnuite, un gaz incolor cu miros de mere stricate sau fân încins, dar în concentraţii mici, prevalează un miros plăcut de fructe. Fosgenul în formă de gaz este de 2,48 ori mai greu decât aerul. La temperatura de $0^{0}C$, substanţa reprezintă un lichid cu densitatea de 1,432 şi temperatura de fierbere $+8,2^{0}C$, iar temperatura de îngheţare – $118^{0}C$. În apă se dizolvă rău: un volum de apă la două volume de fosgen în formă de gaz (aproximativ 0,8%). Se dizolvă bine în solvenţi organici şi în alţi compuşi, de exemplu: acidul acetic congelat, clorura de arseniu, cloroform etc. La interacţiunea cu apa, fosgenul se hidrolizează până la acid carbonic şi clorhidric. În cazul poluării accidentale a atmosferei (accidente, catastrofe) sau premeditat, se formează zone de contaminare chimică nepersistentă.

Căile de pătrundere şi toxicitatea

Fosgenul pătrunde în organism pe cale inhalatorie, are o acţiune specifică asupra ochilor şi mucoaselor. Nu pătrunde în mediul intern, distrugându-se la contactul cu ţesutul pulmonar. Mirosul de fosgen se simte

într-o concentrație de 0,004 g/m^3. O persoană se poate afla într-o atmosferă care conține fosgen până la 0,01 g/m^3 doar timp de o oră. Concentrația de 0,005–0,001 mg/l provoacă intoxicație ușoară, iar de 0,5–3 mg/l – intoxicație medie. Expunerea la o concentrație de 1 g/m^3 timp de 5 minute, în 50% de cazuri și mai mult, duce la deces. Doza toxică letală (DLt_{50}) este de 3,2 g min/m^3. Concentrația fosgenului de 10–100 mg/l min provoacă arsuri pulmonare foarte grave.

Manifestările de bază ale intoxicației

Afecțiunile ușoare trec sub forma de catar al căilor respiratorii superioare și cheratoconjuctivite. Modificările afecțiunilor de gravitate medie frecvent întâlnite sunt bronhopneumoniile chimice. Concentrațiile de campanie ale toxicului, de regulă, duc la dezvoltarea edemului pulmonar toxic.

În cazurile grave, intoxicația evoluează convențional în 4 etape: etapa de debut sau a reacției primare; perioada de latență; etapa de stare (de dezvoltare a edemului pulmonar toxic); etapa de regresie a edemului.

În perioada de debut, gradul de manifestare al intoxicației depinde de concentrația fosgenului. Concentrația mică a substanței toxice în momentul contactului nu provoacă iritarea țesuturilor. Odată cu mărirea concentrației apar senzații neplăcute în cavitatea nazală și a faringelui, presiune toracică, dispnee, sialoree și tuse, cefalee, amețeli, astenie. Pot apărea dureri epigastrice, grețuri și uneori vome. Aceste simptome se pot manifesta cu intensități variabile. Concentrațiile foarte mari ale fosgenului pot provoca moartea afectaților, cauzată de laringospasm reflector pronunțat. Trebuie de menționat faptul că arsurile pulmonare și laringospasmul reflector pronunțat sunt afecțiuni foarte grave, însă prognosticul acestora este diferit. Țesutul pulmonar, în cazurile arsurilor pulmonare, devine uscat și se rupe ușor, iar aceste modificări sunt ireversibile. În cazurile laringospasmului pronunțat, țesutul pulmonar își păstrează funcția și dacă afectatului la timp i se acordă ajutorul medical cuvenit, acesta poate fi salvat. Dacă intoxicatul a rămas în viață și este scos din focar, atunci suferințele pe care le-a suportat dispar odată cu încetarea contactului cu substanța toxică. Din acest moment, intoxicatul trece în perioada a doua.

Perioada de latență se caracterizează printr-o senzație subiectivă de bunăstare. Durata perioadei constituie aproximativ 4–6 ore, dar ea este determinată de gravitatea intoxicației și depinde de starea generală a orga-

nismului în momentul intoxicării, de aceea, în ambele direcţii sunt posibile deviaţii (1–24 ore). În această perioadă se pot menţine unele simptome subiective şi se pot remarca şi simptome obiective, de exemplu: respiraţie frecventă, superficială, semne de hipoxie. În anul 1938, savantul rus Saviţchii a descris simptomul foarfece (tahipnee şi bradicardie). Totodată, se determină şi semne de emfizemă, apare insuportabilitatea fumului de tutun, iar de la intoxicat apare miros de fân încins.

Manifestările de bază ale intoxicaţiei se observă în perioada a treia a dezvoltării edemului pulmonar toxic, când are loc extravazarea lichidului din vasele pulmonare în parenchimul pulmonar. Se intensifică dispneea (până la 50–60 mişcări respiratorii/min.), cu caracter inspirator. Apare tusea, care treptat se intensifică şi este însoţită de eliminări abundente din gură şi nas de spută spumoasă, uneori de culoare roză, cu striuri de sânge. Pentru a scăpa de suferinţe, intoxicatul stă în genunchi şi în mâini, iar din cavitatea bucală se scurge lichidul spumos. Pulsul devine rar, tensiunea arterială este normală sau puţin mărită, intoxicaţii acuză cefalee, astenie, stări de confuzie. În primele 24 ore, temperatura corpului se ridică până la 39–40 °C. La percuţie se determină scăderea limitei inferioare a plămânilor şi sunet percutor neomogen. La auscultaţie se determină raluri umede de diferite dimensiuni. Odată cu creşterea progresivă a edemului, se umplu cu lichid nu numai alveolele, dar şi bronhiolele şi bronhiile. În această perioadă, se pot deosebi două forme clinice de hipoxii: *albastră şi cenuşie*.

În hipoxia albastră, tensiunea oxigenului în sânge este scăzută, iar presiunea parţială a bioxidului de carbon este crescută până la 80–85% volumar. Tensiunea arterială este de 100 mmHg, se determină tahicardie cu frecvenţa 120 de bătăi pe min. şi mai mult, tegumentele sunt cianotice, inspiraţia este dificilă, iar dispneea accentuată. Afectaţii sunt neliniştiţi, au crize de sufocare, caută poziţii pentru a efectua eliminarea sputei. În caz de agravare a procesului patologic, hipoxia hipercapnică trece în hipoxie hipocapnică, care nu exclude apariţia ei, fără instalarea hipoxiei albastre.

În hipoxia cenuşie, care poate să apară brusc după cea albastră sau la începutul perioadei de dezvoltare a edemului pulmonar toxic, faţa persoanei afectate capătă aspectul aşa-numitei „facies Hipocrates". Fruntea acestuia se acoperă cu sudoare lipicoasă, tegumentele devin palide sau cenuşii. În cazul acestei hipoxii, presiunea parţială a oxigenului şi a bioxidului de carbon scade până la 30% volumar, activitatea cardiovasculară este tulbu-

rată, luând aspectul colapsului. Pulsul este frecvent şi filiform, tensiunea arterială-foarte scăzută, iar temperatura corpului-redusă. Respiraţia devine superficială şi periodică. La radiografia pulmonilor se determină focare de opacitate, care alternează cu focare de transparenţă crescută, provocate de emfizema buloasă. Moartea poate surveni prin paralizia centrului respirator şi vasomotor. La intoxicaţiile cu substanţe toxice sufocante de luptă, modificările sanguine care apar prezintă interes. Experimental s-a observat că în primele 1–2 ore după acţiunea substanţei toxice apare hemodiluţia, respectiv scade procentul hemoglobinei şi hematocritul, vâscozitatea şi timpul de coagulare a sângelui se reduc. Aceste modificări nu pot fi observate mereu, deoarece uneori urmează repede hemoconcentraţia, iar în cazurile grave, hemodiluţia poate lipsi. Hemoconcentraţia este produsă de pierderea plasmei, numărul hematiilor creşte la 8–9 milioane la 1 mm^3, iar hemoglobina ajunge până la 110–120%. Concomitent, se poate observa leucocitoza (12000–20000 la mm^3) cu neutrofilie şi limfopenie. Vâscozitatea sângelui creşte, ceea ce deregleză activitatea cardiovasculară.

După 24 ore, edemul pulmonar se dezvoltă la maxim. În cazurile cu evoluţie favorabilă, de la a 3-4-a zi se începe perioada de regresie a edemului pulmonar toxic. Însă este posibilă apariţia infecţiilor secundare şi dezvoltarea pneumoniei, care după un timp mai îndelungat (8–15 zile) pot constitui cauza decesului. În legătură cu creşterea funcţiei de coagulare a sângelui, deseori apar tromboze venoase. Regresia completă a edemului pulmonar durează nu mai puţin de două săptămâni.

Mecanismul de acţiune toxică

Pătrunzând în sistemul respirator, substanţa se reţine puţin în căile respiratorii, din cauza hidrofilităţii joase a toxicului. Afectarea pulmonilor este cauzată de lezarea directă a structurilor celulare ale barierei alveolocapilare. După mecanismul de acţiune toxică, fosgenul face parte din agenţii alchilanţi, capabili să se combine cu grupele SH^-, NH_2^- şi COO^- ale moleculelor biologice. Interacţionând cu alveolocitele de tipul II, toxicul le lezează, inhibând activitatea enzimelor, care iau parte la sinteza fosfolipidelor şi surfactantului. Întrucât perioada de semischimb a surfactantului, la om, este relativ îndelungată (12–24 ore), creşterea tensiunii superficiale în alveole şi colapsul acestora au loc doar după câteva ore de la inhalarea substanţei.

Pătrunzând mai departe după gradientul de concentrație în profunzimea barierei alveolocapilare, fosgenul micșorează vitalitatea și activitatea metabolică a celulelor endoteliale ale capilarelor pulmonare.

Un rol important în dezvoltarea patologiei îl poate avea acțiunea substanței asupra terminațiilor fibrelor aferente ale nervului vag, care inervează segmentele profunde ale sistemului respirator.

Clorul

Clorul a fost prima substanță folosită în război ca armă chimică. La 22 aprilie 1915, în apropierea orașului Iper, unitățile trupelor germane au efectuat emisii de clor în formă de gaz din baloane (aproximativ 70 tone), fluxul cărora a fost îndreptat spre pozițiile trupelor franceze. Acest atac chimic a fost cauza afectării a mai mult de 7000 de oameni. Mai târziu, substanța a fost pe larg aplicată în diferite acțiuni de luptă în timpul Primului Război Mondial, tabloul clinic al leziunilor fiind bine studiat.

În prezent, clorul nu mai este considerat substanță toxică de luptă. Anual, sunt sintetizate și utilizate milioane de tone de substanță pentru necesități tehnice: curățarea apei (2–6%), înălbirea celulozei și a țesăturilor (până la 15%), sintetizarea chimică (aproximativ 65%) etc. Clorul este cea mai frecventă cauză a accidentelor chimice de producție.

Proprietățile fizico-chimice. Toxicitatea

Clorul este un gaz de culoare galben-verzui, cu miros caracteristic sufocant, de 2,5 ori mai greu decât aerul. Fiind emanat în atmosfera contaminată, el se răspândește conform reliefului locului, pătrunzând în gropi și adăposturi. Este absorbit bine de cărbunele activat. Este foarte activ din punct de vedere chimic. Dizolvându-se în apă, clorul interacționează cu ea, formând acidul clorhidric și acidul cloric. Este un oxidant puternic. Clorul se neutralizează cu soluție apoasă de hiposulfit. El se păstrează și se transportă în formă comprimată la presiune înaltă. În caz de accidente la unitățile de producție, păstrare, transportare și utilizare, este posibilă afectarea în masă a oamenilor. Chiar și în concentrații minime (0,01 g/m^3), clorul irită căile respiratorii, acționând în concentrații mai mari (>0,1 g/m^3), provoacă leziuni grave. Aflarea în atmosfera ce conține clor în concentrații de 1,5–2 g/m^3 este însoțită de dezvoltarea rapidă a edemului pulmonar (după 2–4 ore).

Conform opiniei A. A. Lihaceva (1913), la înregistrarea deceselor după exterminarea animalelor de laborator (câini) timp de 3 zile, s-a constatat că doza letală LD_{50} este de aproximativ 70 g/min./m³.

Manifestările de bază ale intoxicației

În unele cazuri (la inhalarea concentrațiilor foarte mari), decesul poate surveni deja după primele inspirații de aer contaminat. Cea mai frecventă cauză a decesului este stopul respirator și cardiac reflector.

O altă cauză a decesului, care poate surveni rapid la persoanele aflate în focar cu concentrații ridicate ale toxicului în decurs de 20–30 min., este provocarea arsurilor pulmonare. În aceste cazuri, culoarea tegumentelor afectatului are o nuanță verzuie, se observă opacifierea corneei.

Deseori, în cazurile intoxicațiilor grave, în timpul contactului cu substanța toxică, la intoxicați apar senzații de arsuri acute în regiunea ochilor și a căilor respiratorii superioare, presiune toracică. Intoxicatul își descheie gulerul hainei, pentru a respira mai ușor. În același timp se observă slăbiciune generală puternică, intoxicații își pierd cunoștința și nu pot părăsi zona contaminată. Practic de la începutul acțiunii toxicului apare tuse convulsivă, chinuitoare, mai târziu se asociază dispneea, în actul respirator se implică și mușchii respiratori auxiliari. Victima încearcă să ia o poziție, care i-ar ajuta să respire mai ușor, nu poate vorbi și uneori poate apărea voma.

După puțin timp de la ieșirea din zona contaminată, starea acestuia se poate ameliora (perioada latentă), însă deseori (spre deosebire de intoxicația cu fosgen), remisiunea completă nu are loc: persistă tusea, senzații dureroase pe traiectul traheii și în zona diafragmei.

După ceva timp (de la câteva ore până la câteva zile), starea iarăși se înrăutățește, se intensifică tusea și dispneea (până la 40 mișcări respiratorii pe minut), fața devine cianotică (hipoxie albastră), iar în stările deosebit de grave – culoare cenușie (hipoxie sură). La auscultație se determină raluri. Afectatul expectorează în permanență lichid spumos galben sau roșietic (mai mult de 1 litru/zi). Apare cefalee intensă, scade temperatura corpului. Pulsul este rar. Scade tensiunea arterială. Afectatul își pierde cunoștința și în urma insuficienței respiratorii acute decedează. Dacă edemul pulmonar nu provoacă moartea, atunci după câteva ore (până la 48 de ore), starea acestuia începe să se amelioreze și se începe resorbția lichidului de edem

din țesutul pulmonar. Apoi, maladia evoluează treptat în perioada complicației, în timpul căreia de obicei se dezvoltă bronhopneumonia.

De regulă, persoanele, care nu decedează în primele 24 de ore, supraviețuiesc. Apariția bronșitei și a pneumoniei poate fi urmărită timp de câteva săptămâni, iar emfizemul pulmonar reprezintă o consecință de durată a intoxicației. Frecvent, se înregistrează dereglări îndelungate ale activității cardiace.

O manifestare tipică a intoxicațiilor cu clor în concentrații mici este mărirea rezistenței la flux, cu păstrarea capacității de difuziune a țesutului pulmonar. Normalizarea funcției respiratorii are loc timp de câteva luni.

În majoritatea cazurilor de leziuni ale plămânilor cu clor se observă o remisiune totală.

Mecanismul de acțiune toxică

Mecanismul acțiunii de afectare a clorului asupra celulelor sistemului respirator este legat de activitatea oxidantă înaltă a toxicului, cu capacitatea de formare a acidului clorhidric la interacțiunea cu apa, ce provoacă schimbarea bruscă a pH-ului și denaturarea macromoleculelor.

Un alt component de transformare a clorului în interacțiunea cu apa este acidul clorurat. Acest acid se formează în citosolul celulei cloramine, care are o activitate biologică destul de mare, poate interacționa cu legăturile acizilor grași nesaturați și cu fosfolipidele, formând peroxizi, blochează grupele sulfhidrice ale oligopeptidelor și proteinelor. S-a constatat că în urma reacțiilor acidului clorurat cu biomoleculele se formează radicalul superoxid – inițiatorul procesului de oxidare cu radicali liberi în celule.

Date despre influența clorului asupra stării biochimice a sistemului plămânilor sunt puține. S-a demonstrat că la inhalarea substanței în doze letale medii, în plămânii șobolanilor se constată micșorarea conținutului de glutation redus și al acidului ascorbic și, de asemenea, se micșorează activitatea glucozo-6-fosfatdehidrogenazei, glutation-reductazei, glutationperoxidazei și catalazei.

Oxizii de azot

Oxizii de azot (protoxid de azot – N_2O; monoxid de azot –NO; oxid de azot – N_2O_3; dioxid de azot – NO_2; oxid de azot [IV] – N_2O_4; oxid de azot [V] – N_2O_5;) intră în componența gazelor de la explozia diferitor tipuri de

muniţii şi a prafului de puşcă, care se formează în timpul împuşcăturilor, exploziilor, lansării rachetelor înzestrate cu motoare ce funcţionează pe combustibil solid. În aceste condiţii, conţinutul oxizilor de azot în atmosferă poate creşte cu 20–40%, ceea ce duce la intoxicaţii. Din punctul de vedere al pericolului influenţei asupra omului, o importanţă mai mare au dioxidul de azot (NO_2) şi monoxidul de azot (NO).

La inhalare, oxizii de azot prezintă pericol deja în concentraţii de 0,1 g/m^3. La concentraţia de 0,5–0,7 g/m^3, este posibilă dezvoltarea edemului pulmonar. Pragul acţiunii iritante, timp de 4 minute de expunere, constituie 0,15 g/m^3, iar timp de 15 minute – 0,09 g/m^3 (L.A.Tiunov şi coaut.).

Pentru oxizii de azot, acţiunea sufocantă şi dezvoltarea edemului pulmonar toxic sunt specifice. La baza acţiunii acestora stă capacitatea substanţei de a activa procesele de formare a radicalilor liberi în celulele membranei alveolocapilare.

NO_2 reacţionând în mediu apos cu oxigenul, iniţiază formarea radicalilor superoxizi, hidroxizi şi a peroxidului de hidrogen. Acţionând asupra glutationului, a acidului ascorbic, a tocoferolului etc., toxicul distruge elementele submoleculare de protecţie antiradicală a celulelor. Ca rezultat se activează peroxidarea oxidativă a lipidelor şi sunt lezate membranele biologice ale celulelor, care formează bariera alveolocapilară. Sunt supuse atacului şi alte macromolecule: se iniţiază procese, care stau la baza citotoxicităţii. Inhalarea dioxidului de azot în concentraţii foarte mari duce la dezvoltarea rapidă a şocului nitric, care deseori se termină cu decesul afectaţilor. La baza dezvoltării şocului nitric stă formarea masivă a methemoglobinei (vezi capitolul „Substanţele otrăvitoare cu acţiune toxică generală") şi combustia chimică a plămânilor. La inhalarea monoxidului de azot are loc formarea nitrozilhemoglobinei, care mai apoi se transformă în methemoglobină. Cantitatea methemoglobinei formate la inhalarea oxizilor de azot în concentraţii de 0,15 g/m^3 nu este mare şi nu joacă un rol substanţial în manifestarea efectelor toxice. În cazul concentraţiilor mai mari, creşte rolul formării methemoglobinei în mecanismul dezvoltării patologiei.

În cazul prevalării monoxidului de azot în amestecul de gaze se dezvoltă forma reversibilă a intoxicaţiei. Leziunea este însoţită de dispnee, vomă, scăderea tensiunii arteriale în urma acţiunii vasodilatatoare a NO.

Aceste manifestări trec repede după scoaterea intoxicatului din atmosfera contaminată.

Astfel, intoxicația cu oxizii de azot, în funcție de condiții (concentrație și raportul substanțelor din aerul inspirat), se poate dezvolta, fie după tipul sufocant (edemul pulmonar toxic), fie după tipul de șoc (formarea methemoglobinei, combustia plămânilor) sau reversibil (scăderea tensiunii arteriale).

Paraquatul

Paraquat – 1,1-dimetil 4,4-dipiridilclorid reprezintă un erbicid neselectiv de contact. A fost aplicat masiv în agricultură, în anul 1955. Principalii furnizori ai pesticidelor sunt China, Taiwan, Italia, Japonia, Marea Britanie și SUA. Utilizarea acestui pesticid este permisă în mai mult de 130 de țări.

Proprietățile fizico-chimice. Toxicitatea

Paraquatul este o substanță cristalină de culoare albă, inodoră. Se dizolvă bine în apă și alcool, temperatura de fierbere este 300°C (la această temperatură, preparatul se descompune). Se utilizează în formă de aerosol macrodispers (300–600 mkm). După sedimentarea pe suprafața solului, aerosolul se descompune rapid, formând compuși puțin toxici. De aceea, chiar în cazul utilizării intensive a substanței, acumularea acesteia în mediu ambiant nu se determină. Paraquatul este destul de toxic pentru mamifere. Doza mortală pentru om se consideră aproximativ 3–5 g.

Tabelul 39

Toxicitatea paraquatului (LD_{50}) pentru rozătoare, mg/kg

Modul de administrare	Șobolani		Șoareci	
	masculi	femele	masculi	femele
Per oral	223	256	360	290
Subcutan	27	32	41	37
Intraperitonial	25	27	4	–

Toxicocinetica

Cea mai frecventă cale de pătrundere a paraquatului este cea enterală. După ingestie, toxicul se absoarbe în intestinul subțire (nu mai mult de 20% din cantitatea introdusă) și se distribuie în organism. În plămâni, paraquatul este captivat activ prin mecanismul de acumulare sub formă de amine endogene, acest metabolism are un rol important în țesutul pulmonar.

Semnele principale ale intoxicației

Acționând în doze mai mari, agentul afectează toate organele vitale (ficatul, rinichii, plămânii). Se dezvoltă arsuri ale mucoasei tractului gastrointenstinal, diaree, afectarea organelor parenchimatoase și alveolită acută toxică. Moartea intoxicaților survine după câteva zile sau săptămâni, din cauza fibrozei pulmonare în creștere.

Afectarea pulmonilor, în cazul intoxicației cu paraquat, are loc în 2 faze. În prima fază – destructivă (1–3 zile) – se constată liza și descuamarea alveocitelor de tip 1 și 2, care este cauza alveolitei acute și a edemului pulmonar toxic. În a 2-a fază – proliferativă – are loc substituția alveocitelor cu celulele cuboide și creșterea patologică a țesutului fibros.

Rolul principal în mecanismul efectului toxic al paraquatului îl are formarea, în procesul metabolismului celular, a unei substanțe, care se acumulează ca un produs intermediar ce produce formarea radicalilor liberi. Oxidarea peroxidică a lipidelor duce la distrugerea membranelor cu moartea ulterioară a celulelor, care formează bariera alveolocapilară. Alveocitele de tip 1 sunt mai sensibile la paraquat. Eventual, cauza principală a lezării alveocitelor este nu numai oxidarea peroxidică a lipidelor, dar și alte mecanisme. Un rol important în creșterea țesutului conjuctiv în plămâni îl joacă macrofagele alveolare, precum și neutrofilele sanguine. Celulele enumerate, activate de paraquat, produc glicoproteide specifice, care stimulează proliferarea fibroblastelor și fixarea lor pe membrana bazală a alveolelor. În practică nu este posibil de a preveni acumularea paraquatului în plămâni după ingestia toxicului. Substraturile care concurează cu toxicul cauzal (cistamina, putrescina etc.) pot avea efect doar în primele 1–12 ore după intoxicație. În cazul intoxicației cu paraquat, oxigenoterapia este strict interzisă. Aceasta poate accelera survenirea decesului intoxicanților. Doar în cazul hipoxemiei (când presiunea parțială a O_2 în sânge este mai mică de 40 mmHg) este posibilă oxigenoterapia.

Diagnosticul afecțiunilor provocate de toxice asfixiante

Primul pas în depistarea persoanelor expuse acțiunii acute a toxicelor sufocante este constatarea însuși a faptului acțiunii. În cazurile în care acest lucru este evident (în fața militarului a nimerit un jet de agent toxic), procedura are caracter formal (înregistrarea cazului). Însă de multe ori, constatarea acțiunii asfixiantului este o sarcină dificilă, deoarece reacțiile primare tranzitorii dispar repede, iar semnele persistente de afectarea

acută inhalatorie se formează treptat. Diagnosticul patologiei care se dezvoltă în termeni precoce reprezintă o dificultate cunoscută. Schimbările radiologice în pulmoni, în primele ore de afectare cu asfixiante, lipsesc, conținutul gazelor în sânge este în limitele normei. Există semne indirecte, care pot sugera posibilitatea unei eventuale afectări cu pulmonotoxice. Acestea sunt: arsurile pielii feței, hipersalivația, dificultățile respiratorii, tusea etc. Persoanele aduse din zone de incendiu (în special după arderea materialelor sintetice) sau explozii în încăperi închise sunt considerate întotdeauna ca potențiali intoxicați cu toxice sufocante. O atenție deosebită se acordă afectaților în stare de inconștiență, deoarece probabilitatea intoxicației severe este mare.

Acordarea ajutorului medical

Toate persoanele aduse din zona de contaminare cu toxice asfixiante, vor fi supravegheate medical foarte minuțios. Periodic se vor efectua cercetări clinico-diagnostice (frecvența respiratorie și a pulsului, analiza de sânge, radiografia pulmonilor, conținutul de O_2 și CO_2 în sânge etc.). Indicațiile pentru luarea deciziei de a acorda afectaților ajutor sunt prezentate în continuare.

Indicațiile pentru luarea deciziei de a acorda ajutor afectaților cu toxice asfixiante

Indicații de spitalizare:

- afectarea primită în spațiu închis;
- menținerea simptomelor de afectare (tuse, dispnee etc.) mai mult de 4 ore;
- dereglarea conștiinței;
- arsuri ale pielii feței;
- dureri retrosternale.

Indicațiile pentru acordarea ajutorului urgent:

- oprimarea conștiinței;
- hipoxia;
- diminuarea volumului expirului forțat.

Indicațiile pentru intubare:

- laringospasmul;
- edemul laringian sever;
- insuficiența respiratorie severă care pune viața în pericol.

Acordarea ajutorului în cazul dezvoltării edemului pulmonar toxic include următoarele măsuri:

1) micşorarea consumului de oxigen (repaus, încălzirea bolnavului, indicarea remediilor calmante şi antitusive);

2) combaterea hipoxiei (poziţia forţată a corpului, inhalarea remediilor antispumante, oxigenoterapie);

3) profilaxia edemului (inhalarea şi administrarea sistematică a antiinflamatorilor steroizi, indicarea remediilor antioxidante şi altele);

4) diminuarea volumului sanguin din micul circuit (poziţie forţată, diureza forţată, garouri pe extremităţi);

5) stimularea activităţii cardiace;

6) combaterea complicaţiilor (anticoagulante, antibiotice).

Durata totală de tratament al afectaţilor este aproximativ de 5–12 zile, iar în cazul formelor grave – 45–55 de zile. Deoarece în situaţii extremale, deseori afectaţii au şi leziuni asociate (arsuri, şoc), ei necesită perfuzii de lichid în cantităţi mari, acordarea ajutorului medical fiind dificilă.

Mijloacele medicale de protecţie

Antidoturi pentru substanţele toxice cu efect asfixiant nu sunt. În calitate de mijloace medicale de protecţie (în etapa prespitalicească) se utilizează remediile pentru profilaxia sau contracararea (minimizarea) efectelor în dezvoltare, care pun în pericol viaţa, sănătatea şi capacitatea de acţiune a afectaţilor.

Tabelul 40

Mijloacele medicale de protecţie, utilizate în afectarea cu substanţe toxice cu efect asfixiant

Simptomele afectării	Medicamentele, modul de administrare
Sindromul algic	Fentanil – 50 mkg/ml, i/m Morfină (1%) – 1 ml, i/m Promedol (2%) –1 ml, i/m
Tuse	Codeină – 0,015 câte un tab. de 3 ori pe zi
Excitaţie psihomotorie	Fenazepam – 0,0005 Seduxen – 0,0005 câte o pastilă 3 ori pe zi Haloperidol – 0,0015 câte o pastilă 3 ori pe zi Droperidol – 0,25% – 1–10 ml, i/m

Dificultăţi în respiraţie	Mentol (10%) dizolvat în cloroform (inhalare) Teofilin retard – 0,2 câte o pastilă o dată pe zi Eufulină 0,15 – câte o pastilă de 2–3 ori pe zi Salbutamol (inhalare) de 2–3 ori pe zi
Laringospasm	Atropină (0,1%) – 1 ml, subcutan
Bronhospasm	Eufulină (2,4%) – 10 ml, i/v (lent) Alupent (0,5%) – 1 ml, i/m
Hipoxie	Inhalările oxigenului şi a amestecului oxigen-aer
Edem pulmonar	Prednisolon – până la 3000 mg, i/v Dexametazon – 160 mg, *per os* Dexametazon – 21- izonicotinat (inhalări) Beclometazon-dipropionat (inhalări) Acid ascorbic (5%) – 5 ml de 2 ori pe zi, i/m Hiposulfat de Na de 2% (aerosol) – inhalări D-penicilamină – 0,3 câte 2 pastile de 4 ori pe zi Cordiamină – 2 ml, subcutan Cafeină-bezoat de Na (20%) – 1 ml, subcutan Furosemid – 40 mg, i/v, de 2 ori pe zi, oxigenoterapia cu antispumante (inhalări ale vaporilor de alcool)

Oxigenoterapia

Tradiţional, una dintre măsurile importante întreprinse în acordarea ajutorului medical afectaţilor cu substanţe toxice este utilizarea precoce a oxigenului. Demult, s-a demonstrat că folosirea O_2-ului (inclusiv sub tensiunea pozitivă) se manifestă favorabil asupra evoluţiei edemului pulmonar toxic (N. N. Saviţchii, 1938, S. N. Golicov, 1972). Se considera că oxigenoterapia trebuie să fie aplicată cât mai precoce. Ea se efectuează până la dispariţia semnelor de hipoxie.

În ultimii ani s-a marcat o tendinţă spre reexaminarea unelor principii referitor la utilizarea oxigenoterapiei în cazurile de afectare cu agenţi asfixianţi. La baza acestor tendinţe stau datele despre acţiunea lezantă a oxigenului în concentraţii mari asupra ţesutului pulmonar (în special în urma activării proceselor de peroxidare în celulele epiteliului capilarelor alveolare), proprietăţile oxigenului de a provoca bronhospasmul, spasmul vaselor circuitului mic şi, de asemenea, dovezile despre mărirea toxicităţii unor substanţe toxice cu efect asfixiant ca rezultat al inhalării oxigenului. Se menţionează acţiunea clară de potenţare a toxicităţii toxice cauzale în cazurile inhalărilor cu oxigen în afectări experimentale cu clor şi paraquat

şi cu un grad mai mic după inhalarea oxizilor de azot. În legătură cu aceasta, regimul de inhalare a oxigenului este important, permite asigurarea unui schimb de gaze efectiv cu concentraţii minime de oxigen în amestecul de gaze inhalate.

Luând în consideraţie cele spuse, după acţiunea substanţelor cauterizante puternice (clorul), acordarea ajutorului nu se succede de la început cu inhalarea oxigenului, dar cu lichidarea laringo-bronhospasmului şi a sindromului algic, ceea ce de multe ori este eficient pentru înlăutarea hipoxiei. Criteriile necesare pentru oxigenoterapie sunt semnele clinice de insuficienţă respiratorie: cianoză, tahipnee, baricardie, scăderea tensiunii arteriale, scăderea presiunii parţiale de O_2 în sângele arterial mai jos de 65 mmHg. Conform opiniei lui Martin Cohel (1988), în cazurile de afectare cu substanţe toxice asfixiante nu este binevenită utilizarea amestecurilor de gaze cu concentraţie de O_2 mai mare de 50–55%.

În focarul afectării şi în timpul transportării la etapele de evacuare medicală, inhalarea oxigenului se efectuează cu ajutorul inhalatorilor KI-4m şi I-2. Ambele dispozitive sunt destinate pentru folosirea de scurtă durată. Deoarece schimbul de gaze în căile aeriene se relizează dificil din cauza lichidului spumos, alături de oxigenoterapie se utilizează substanţe ce măresc tensiunea superficială a lichidului de edem şi îi micşorează volumul. În grupul acestor substanţe care au fost denumite *antispumante* intră: alcoolul etilic, soluţia coloidală de silicon (10%), soluţia de antifomsilan (10%) etc. Aceste substanţe se administrează inhalator.

Preparatele corticosteroide

În cazurile afectărilor cu asfixiante, aceste preparate sunt indicate pentru:

- diminuarea intensităţii obstrucţiei căilor respiratorii;
- micşorarea permeabilităţii membranei alveolocapilare;
- lichidarea dereglărilor hemodinamice.

În cercetările experimentale cu inhalarea substanţelor asfixiante (fosgen, oxid de azot) a fost demonstrat că utilizarea precoce a corticosteroizilor duce la scăderea semnificativă a letalităţii, a frecvenţei şi a gradului de intensitate al edemului pulmonar toxic. Unii autori consideră că glucocorticoizii sunt principalele remedii pentru tratamentul acestor afecţiuni, subliniind necesitatea utilizării cât mai precoce şi recomandând doze foarte mari.

Totodată, este bine cunoscut pericolul legat cu utilizarea glucocorticoizilor, care constă în majorarea probabilității dezvoltării unei complicații infecțioase grave. Unii autori consideră utilizarea glucocorticoizelor un pericol foarte grav, de aceea recomandă de a se obține de la aceste preparate în cazuri de afectare, în special la combinarea leziunilor respiratorii cu arsuri.

Depășirea contradicțiilor constă în posibilitatea de a utiliza (prepodent local) aceste preparate inhalator. După Diller (1984), condiția terapiei de succes după afectarea cu substanțe asfixiante se consideră probabil (în perioada mascată) administrarea prin inhalare a adexametazon-2l-izonikotinatului, în primele 3 zile se recomandă de efectuat 250 de inhalații.

Administrarea unui asemenea remediu aerosolic ca dexametazonul pe cale inhalatorie, cu viteza de 150 de inhalații, timp de 6 ore, este justificată. În intoxicațiile foarte severe sau în cazul tratamentului întârziat (edem în dezvoltare), se recurge la administrarea parenterală.

În prezent se studiază preparatele de alternativă, care ar micșora permeabilitatea alveolocapilară și ar preveni edemul pulmonar. Cu acest scop se cercetează preparatele antinflamatoare nesteroide, care influențează asupra metabolismului eicosainoidelor, al prostaciclinelor (diclofenac), al antioxidantelor (doze mari de acid ascorbic, derivați de antrochinol, dimetilsulfoxid, glutation redus, unitiol, vitaminele E și A), inhibitorii proteazelor (contrical), inhibitorii NO- sintetazei (L-nitroarginina), blocantele canalelor de calciu (verapamil) etc.

Caracteristica medico-tactică a focarelor de afectare cu fosgen și difosgen

Datele despre proprietățile fizico-chimice și toxice ale substanțelor toxice sufocante, caracteristica particularităților clinice ale formei de bază de afectare – edemul pulmonar lezional toxic – ne permit să concluzionăm că fosgenul și difosgenul contribuie la apariția focarului de afectare cu toxice nepersistente, cu acțiune lentă. Pierderile sanitare în asemenea focar se formează timp de 1–6 ore. Perioada cea mai periculoasă pentru afectați include primele două zile de la debutul edemului pulmonar toxic.

Condițiile de organizare a asigurării medicale afectaților cu toxice sufocante sunt destul de favorabile, în comparație cu alte tipuri de focare de afectare. Principala dificultate în organizarea asigurării medicale constă în efectuarea triajului medical la punctele medicale de armată. Aici trebuie

să se determine microsimptomatica afectării cu fosgen în perioada latentă a edemului pulmonar toxic şi să se înceapă la timp măsurile curative, pentru prevenţia şi reducerea gradului de severitate a acestei patologii.

Toţi militarii, evacuaţi din focarul de afectare cu fosgen, care sunt capabili de a acţiona în luptă şi au rămas în rândul trupelor, trebuie supuşi supravegherii medicale în decursul primelor 24 de ore. În cazul determinării semnelor clinice de emfizemă, a bronhopneumoniei sau a edemului pulmonar toxic, afectaţii trebuie evacuaţi din punctul medical al brigăzii pe brancarde, în poziţia cu partea superioară a corpului ridicată, în detaşamentul medical independent sau spitalul militar. În caz de apariţie a aplicaţiilor, după contracararea edemului pulmonar toxic, afectaţii trebuie evacuaţi în spitale. Măsurile de acordare a ajutorului medical în focarul de afectare cu fosgen şi la etapele medicale trebuie să corespundă cu principiile terapiei complexe a patologiei.

Tabelul 41

Volumul aproximativ al acordării ajutorului medical la etapele medicale

Tipurile ajutorului medical	**Principiile de bază a terapiei patogenice**			
	Normalizarea proceselor nervoase	Normalizarea metabolismului, contracararea schimbărilor inflamatoare	Micşorarea volumului de lichid în circuitul mic, micşorarea permiabilităţii vasculare	Lichidarea hipoxiei prin normalizarea hemodinamicii şi respiraţiei
Primul ajutor	Aplicarea măştii antigaz, inhalarea recepturii ficilina (fiola anestezicului local, după strivire pe o compresă, se introduce sub cagula măştii antigaz)	Încălzirea afectatului cu ajutorul perelinei sau termoforelor	Evacuarea pe brancarde în poziţia cu partea superioară a corpului ridicată	Ventilaţia artificială în caz de apnee reflectorie

Ajutorul premedical	Inhalarea anestezicului ficilina, efectuarea lavajulul ochilor, a cavității bucale și a nasului cu apă abundentă; sol. Promedolă (2%) 2 ml, i/m; fenazepam 5 mg, *per os*	Incălzirea afectatului	Garouri pentru compresia venelor extremităților, evacuare pe brancarde în poziția cu partea superioară a corpului ridicată	Scoaterea măștii antigaz;inhalarea oxigenului îmbogățit cu vapori de alcool; cordiamină 1 ml, i/m
Primul ajutor medical	Barbamil (5%) 5 ml, i/m; promedol (2%) 2 ml, i/m; sol. Dicaină (0,5%) câte două picături în ochi	Dimedrol (1%) 1 ml, i/m	Sângerare 200–300 ml (în caz de hipoxie albastră); lazix 60–120 mg, *per os*; acid ascorbic 500 mg, *per os*	Aspirația lichidului din nazofaringe cu ajutorul aparatului DP/2; inhalarea oxigenului îmbogățit cu vapori de alcool, strofantină (0,05%) 0,5 ml în sol. Glucoză, i/v
Ajutorul medical calificat	Morfină (1%) 2 ml, s/c; anaprilină (0,25%) 2 ml, i/m (în caz de hipoxie albastră)	Hidrocortizon 100–125 mg, i/m; dimedrol (1%) 2 ml, i/m; penicillină 2,5–5 mln U, streptomicină 1g și sulfadimetoxină 1–2 g, în 24 h	Sol. Manitol (15%), i/v; pentamină 0,5–1 ml, i/v (în caz de hipoxie albastră)	Aspirația lichidului din nazofaringe, inhalarea O_2-ului cu vapori de alcool, inhalarea amesticului de gaze carbogen până la 10 min (în hipoxie albastră); strofantină (0,05%) 0,5 ml în sol. Glucoză, i/v

SUBSTANŢELE TOXICE CU ACŢIUNE DERMATO-RESORBTIVĂ (VEZICANTĂ)

Caracteristica generală

Toate substanţele toxice de luptă cu acţiune dermato-resorbtivă după tropism intră în grupul citotoxicelor (vezi clasificarea citotoxicelor în capitolul I).

Particularităţile comune ale acţiunii substanţelor citotoxice asupra organismului sunt:

– capacitatea de a provoca schimbări patologice în ţesuturile şi organele pe care au nimerit;

– capacitatea de a provoca schimbări inflamatoro-necrotice, inhibiţia mitozei celulare şi modificări grave din partea organelor şi a sistemelor organismului;

– capacitatea de a provoca un proces de afectare cu evoluţie lentă şi dezvoltarea treptată a procesului patologic.

Grupul toxicelor dermato-resorbtive de luptă cuprinde substanţele toxice persistente în focar, cu temperaturi înalte de fierbere, iar unul dintre semnele caracteristice de afectare este apariţia proceselor inflamatoare ale tegumentelor de diferite grade, de la hiperemie până la formarea infiltratelor purulente, care se transformă apoi în ulceraţii şi necroză. Aceste substanţe toxice afectează şi alte organe şi sisteme ale organismului, cu care au avut contact în timpul contaminării şi care sunt mai sensibile decât pielea: ochii, căile respiratorii, mucoasele tubului digestiv. Substanţele dermato-resorbtive au şi acţiune generală asupra organismului în urma resorbţiei toxicelor în sânge. Aplicarea acestei arme chimice, după datele din literatura toxicologică militară, are scopul de a scoate din funcţia de acţiune efectivul trupelor armate pentru un timp îndelungat, paralel se vor rezolva sarcinile de dificultate a acţiunilor de luptă a trupelor armate şi istovirea acestora.

Iperitele (iperita sulfurică şi azotică)

Denumirea chimică şi condiţionată, aspectele istorice ale iperitelor.

Iperita sulfurică

Denumirea chimică a substanţei: β-diclordietilsulfid sau 2, 2-diclordietilsulfid.

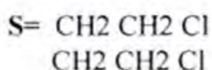
Denumirea condiţionată: Schwefelyperit, Yperit, Lost, Gelbcreuz, Scinfgaz, VM-stoff (Germania); H,HD (în Primul Război Mondial), mustard, mustardgaz (USA); Yperite, Yc, Yt (Franţa), Iprit (Rusia).

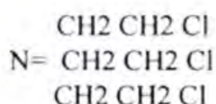
Pentru prima dată, toxicul a fost obţinut în formă pură, în anul 1822, în oraşul Depre. Substanţa a fost studiată mai pe larg în anul 1886, de către V. Meyer. Tot el a descris pentru prima dată acţiunile nocive ale acestei substanţe asupra omului şi animalelor, evidenţiate în procesul de lucru cu toxicul.

Experimentele sau desfăşurat sub conducerea nemijlocită a chimistului practician rus Zelinski, în timpul acestora, el a suferit afecţiuni ale pielii picioarelor, contaminate întâmplător cu toxicul, ceea ce a contribuit la studierea mai detaliată a proprietăţilor toxice ale acestuia. Chimiştii germani B. Lomeli şi B. Ştaincopf, în primăvara anului 1916, au propus aplicarea iperitei sulfurice în război ca armă chimică. Aceasta a avut loc în noaptea de 12 spre 13 iulie 1917, lângă oraşul Iper (Belgia). Iperita sulfurică a fost aplicată cu scopul de a împiedica ofensiva trupelor englezo-franceze. În decurs de patru ore, asupra trupelor aliaţilor pregătite pentru ofensivă au fost lansate 50 mii de obuze chimice de artilerie, marcate cu o cruce galbenă. Aproximativ 5000 de oameni au primit afectări de diferite grade, dintre care 87 – cu sfârşit letal. În urma aplicării acesteia, aliaţii au putut organiza ofensiva planificată doar peste trei săptămâni. Astfel, în istoria războiului a mai intrat încă un tip de substanţă, care după manifestările clinice provocate a intrat în grupul toxicelor de luptă cu acţiune dermato-resorbtivă. În total, în anii Primului Război Mondial, în Germania s-a produs 7659 tone de iperită, dintre care 6700 tone au fost aplicate în război. Până la sfîrşitul Primului Război Mondial, iperita sulfurică a fost aplicată de ambele părţi participante (de către trupele germane, engleze şi franceze). Mai târziu, iperita sulfurică a fost folosită de italieni în timpul Războiului Italiano-Abisinian (1936). În timpul celui de-al Doilea Război Mondial (1943), toxicul a fost aplicat şi de către armata japoneză, în China. La începutul celui de-al Doilea Război Mondial, iperita sulfurică a ocupat un loc de frunte în arsenalele chimice ale Germaniei, SUA. În anii 80 ai secolului XX, substanţa a fost aplicată în calitate de toxic de luptă în timpul conflictului militar iraco-iranian. Dintre toţi tioeterii halogenici studiaţi, iperita sulfurică se consideră cel mai toxic agent.

Iperita azotică

În 1934–1935, Word şi colaboratorii săi, studiind etilaminele clorice, au descoperit un nou grup de substanţe capabile de a provoca procese inflamatoare ale pielii. Aceşti autori au căpătat date, care indicau posibilitatea creării pe baza compuşilor organici ai azotului a unei noi grupe de toxice cu proprietăţi dermato-resorbtive. În perioada celui de-al Doilea Război Mondial în Germania, cloretilaminele terţiare au fost produse în cantităţi mari şi păstrate în auto cisterne. Rezervele de 2,2,2-triclortrietilamine depistate în 1945 în Germania alcătuiau aproximativ 2000 tone. Reieşind din asemănarea structurilor moleculare ale triclortrietilaminei, a iperitei sulfurice şi a acţiunii lor fiziologice similare, substanţa a primit denumirea de **iperită azotică**.





2,2 dicloretilsulfid 2,2,2,-tricloretilamina (iperita azotică)

Mai târziu, au fost studiaţi şi analogii iperitei azotice: metildicloretilamina, etildiclordietilamina etc. Proprietăţile toxice ale acestor compuşi sunt asemănătoare celor ale substanţei iniţiale. În calitate de toxice de luptă, în timpul războiului, tricloretilamina şi analogii săi n-au fost aplicaţi. În conformitate cu Convenţia despre interzicerea armei chimice din 1993, rezervele de iperită sulfurică şi azotică trebuiau să fie lichidate de către ţările care mai dispuneau de ele. Însă problemele financiare, totodată şi pericolul de contaminare a mediului înconjurător cu produsele dezintegrării lor (care la fel sunt toxice) nu au permis acest lucru. Pericolul afectării populaţiei cu aceste substanţe există. În baza cloretilaminelor au fost produse preparate medicamentoase, citostatice efective utilizate în vindecarea tumorilor şi a altor forme nozologice (ciclofosfamida, mecloretamina, clorambutonul, melfalanul) şi în prezent, aceste substanţe se utilizează pe larg în practica clinică. Numeroşi compuşi organici, de exemplu, etileniminul, etilenoxidul etc., care au mecanisme de acţiune toxică asemănătoare cu cele ale iperitelor de luptă, se utilizează pe larg în industrii, deci există riscul apariţiei intoxicaţiilor accidentale la lucrătorii din domeniul industrial în caz de calamităţi chimice. Există şi riscul aplicării acestor substanţe chimice în acte de terorism.

Tabelul 42

Proprietățile fizico-chimice ale iperitei sulfurice

Iperita sulfurică	HD
Denumirea chimică	Bis(2-cloretil)sulfit
Starea agregantă	Lichid
Masa moleculară	159,08
Densitatea vaporilor în aer	5,4
Densitatea lichidului	1,269 (25°C)
Temperatura de fierbere	217 °C
Temperatura distrugerii	149–177 °C
Dizolvarea în apă,	0,05%
Viteza hidrolizei	Perioada semidistrugerii la 25 °C în apă distilată -8,5 min., în apă sărată – 60 min.
Produsul hidrolizei	Tiodiglicol, HCl
Dizolvarea în lipide	Bună
Stabilitatea la păstrare	Stabilă în containere de oțel și aluminiu
Mirosul	Usturoi (muștar)
Viteza detoxicării	Scăzută
Particularitățile acțiunii	Acțiune întârziată: de obicei, primele simptome apar două 4–6 ore de la contactul cu țesuturile organismului. Contactul repetat cu toxicul provoacă chiar în doze mici efecte cumulative și cumulative înalte
Doza toxică letală medie (prin plămâni)	1,3 g min./m^3
Doza toxică insuportabilă medie	0,2 g min./m^3
Doza toxică letală medie prin piele (în formă lichidă)	10 g min./m^3
Doza letală medie de iperită prin piele (în formă de vapori)	90–100 g min./m^3
Doza toxică insuportabilă medie prin piele	1 g min./m^3
Afectarea ochilor	0,2 g min./m^3
Doza letală medie (pătrunderea prin TGI)	0,7 g min./m^3
Persistența în focar	Depinde de modul de utilizare și de condițiile climaterice. Pe timp obișnuit – 1–2 zile, în condiții de iarnă – săptămâni, luni

Tabelul 43

Proprietățile fizico-chimice ale iperitei azotice

Iperita azotică	HN
Denumirea chimică	2,2,2-tricloretilamina
Starea agregantă	Lichid
Masa moleculară	170,1
Densitatea vaporilor în aer	5,9
Densitatea lichidului	1,09 la temperatura de 25°C
Temperatura de fierbere	86 °C
Solubilitatea în apă	0,04%
Viteza hidrolizei	Lentă datorită solubilității slabe în apă
Produsul hidrolizei	Aminoglicol, HCl
Solubilitatea în lipide	Bună
Stabilitatea la păstrare	Stabilă în containere de oțel și aluminiu
Mirosul	Pește
Viteza detoxicării	Scăzută
Particularitățile acțiunii	Începutul efectului întârziat cu 12 ore și mai mult
Doza toxică letală medie (prin plămâni)	1,0 g min./m^3
Doza toxică insuportabilă medie (prin plămâni)	0,1 g min./m^3
Doza toxică letală medie (prin piele)	20,0 g min./m^3
Doza toxică insuportabilă medie prin piele	9,0 g min./m^3
Afectarea ochilor	0,2 g min./m^3
Persistența în focar	Depinde de modul de utilizare și condițiile climaterice. În condiții obișnuite – 1–2, în condiții de iarnă – săptămîni, luni

Iperita sulfurică

Este un lichid uleios, în forma pură este transparent, fără miros, în starea nepurificată, are culoare închisă (în calitate de adaosuri conține 17–18% de sulfizi. În concentrații joase, are miros de muștar sau usturoi (de aici și denumirea de *gaz de muștar*). În apă este rău solubilă. Este bine solubilă în solvenții organici. Se dizolvă în alte substanțe toxice și poate fi ea însăși solvent pentru ele.

Iperita azotică

Este un lichid uleios, uşor întunecat sau transparent, este uşor solubilă în solvenţii organici, însă practic insolubilă în apă. Presiunea vaporilor, în starea de saturaţie, este nesemnificativă, însă odată cu ridicarea temperaturii, aceasta creşte. De aceea, în condiţii obişnuite, iperita azotică se evaporă lent, creând, la contaminarea locului, un focar de contaminare persistentă. Starea de agregare de bază pentru aplicarea în luptă a iperitei azotice este forma de vapori şi picături. Legătura radicalilor alchilici cu atomii clorului, părţi componente ale toxicului, poate fi distrusă prin hidroliză. Produsele finale ale hidrolizei sunt netoxice, de aceea reacţia poate fi utilizată în scop de detoxifiere a obiectelor contaminate. Iperita sulfurică şi azotică, dizolvate în apă, se săpun hidrolizei foarte lent.

În apă, iperitele îşi păstrează toxicitatea pe o perioadă îndelungată, datorită hidrosolubilităţii joase. Hidroliza completă este posibilă doar în condiţii de dizolvare în cantităţi mari de apă (1 g de iperită sulfurică la 2000 ml de apă). Procesul de hidroliză poate fi accelerat prin încălzirea apei şi adăugarea soluţiilor alcalinice. În organism, substanţele se supun dehalogenizării, iar în urma acestei reacţiei chimice se formează metaboliţi, de exemplu, sulfoni-cationi şi amoniu-cationi. Unii autori presupun că mecanismul de iniţiere a proceselor patologice este legat tocmai cu acţiunea acestor compuşi ai biotransformării iperitelor, la nivelul ţintelor de afectare. Iperita sulfurică este supusă şi proceselor de oxidare, din care rezultă formarea metaboliţilor toxici – 2, 2-diclordietilsulfon şi 2, 2 -diclordietilsulfoxid. Numai oxidarea completă este capabilă să distrugă complet molecula iperitei, după care se formează acidul sulfuric, hidrogenul clorurat, bioxidul de carbon şi apa. La prelucrarea iperitelor cu cloroxidanţi în mediul apos şi cel neapos, molecula acestora se distruge.

Toxicocinetica

Iperitele pot pătrunde în organism prin diferite căi: respiratoric (în formă de vapori şi aerosol), prin tegumentele neafectate, plăgi şi suprafeţe combustionate (în formă de picături şi lichide) şi prin cavitatea bucală, cu apă sau alimente contaminate. La contactul cu substanţele date apar senzaţii neplăcute (contact mut), însă în porţile de intrare, după o perioadă ascunsă, apar manifestări clinice de alterare a ţesuturilor.

După pătrundere în sânge, substanţele repede se repartizează în organism, uşor trecând în celule. Metabolismul substanţelor decurge rapid. În experienţele pe iepuri a fost demonstrat că 90% din iperita sulfurică mar-

cată pe sulf (^{35}S), dispare din sânge în decurs de 20 minute, dar peste 10 minute, radioactivitatea se depistează în urină. Cea mai mare radioactivitate se depistează în organele care îndeplinesc funcţie excretorie (rinichi, plămâni, ficat). În urina animalelor, după introducerea intravenoasă a iperitei (^{35}S), se depistează produsele ei de biotransformare (de hidroliză şi oxidare). Metabolismul iperitei în organism trece prin implicarea enzimelor microzomiale. Experienţele de inducţie enzimatică (stimularea proceselor de sintetizare a enzimelor care se implică în procesul metabolizării toxicului), efectuate pe animale, au demonstrat mărirea toxicităţii iperitei după inducţia enzimatică, ceea ce dovedeşte că produsele intermediare metabolice ale toxicului sunt mai toxice decât însuşi toxicul.

Manifestările de bază ale intoxicaţiei

Afectările cu iperita constau în alterări locale şi resorbtive. Procesul toxic se dezvoltă lent, după o perioadă de latenţă, care durează de la o oră până la câteva zile. Toxicul este capabil să provoace schimbări inflamatoare şi ulcero-necrotice în ţesuturile pielii, ale ochiului, ale căilor respiratorii, ale mucoaselor tubului digestiv, care se manifectă prin hiperemie, edem, durere, dereglarea funcţiei, formarea veziculelor, ulceraţiilor şi necrotizarea ţesuturilor. După resorbţie, în sânge, schimbările provocate de toxic se caracterizează prin suprimarea hematopoiezei, dereglarea activităţii sistemului nervos central, dereglarea circulaţiei sanguine, digestiei, metabolismului, termoreglării etc. Sistemul imun al organismului se suprimă, de aceea se asociază cu infecţia secundară. La iperită, este marcată acţiunea cumulativă. Din experienţele pe animale şi în urma observaţiei asupra oamenilor afectaţi, s-a stabilit că la contactul repetat cu acest toxic se produc efecte mai marcante. Cea mai periculoasă cale de afectare este cea inhalatorie. Îndeosebi la pătrunderea toxicului prin membrana alveolocapilară, se provoacă forme foarte grave de afectare, unele ajungând până la deces. Pătrunderea toxicului în organism cu apa sau produsele alimentare contaminate, de asemenea, este foarte periculoasă. Cu toate că toxicul pătrunde uşor prin piele şi provoacă lezarea adâncă a acesteia, probabilitatea de afectare letală, prin această cale de pătrundere, este minimă.

Afectarea organelor respiratorii

Afectarea organelor respiratorii are loc la inhalarea vaporilor de iperită. Momentul contactului substanţei toxice cu mucoasele căilor respiratorii este insensibil şi doar la concentraţii foarte înalte, la persoana afectată poa-

te apărea senzaţia de strănut. După perioada latentă, care durează 2–6 ore, la afectaţii cu forma de afectare medie şi gravă şi mai mult de 12 ore, în cazul formelor uşoare de otrăvire, apar semne clinice, care reflectă procesele patologice iniţiate în căile respiratorii. Iniţial, acestea se dezvoltă în căile superioare, apoi în cele inferioare. Debutul afectării se caracterizează prin rinoree (rinită toxică), disfagie (faringită), usturimi retrosternale, răguşirea vocii, uneori până la pierderea vocii (afonie), semne de laringită. În cazuri uşoare, afectarea se limitează la cele expuse, iar rinofaringolaringita acută dispare la a 10–12-a zi.

Afectarea de gravitate medie se caracterizează prin apariţia traheobronşitei: tuse chinuitoare, la debut uscată, apoi cu spută purulentă, dureri retrosternale. Aceasta se asociază cu stare de rău şi febră până la 39°C. Însănătoşirea – după 30–40 zile.

În cazul afectărilor grave, simptomele evidente pronunţate ale procesului inflamator în căile respiratorii se manifestă deja din a doua zi. Tusea este asociată cu eliminări de spută abundentă mucopurulentă, în care se depistează formaţiuni peliculare. Acestea sunt pseudomembrane, formate din mucoasa necrotizată, fibrină şi elementele sanguine. Peste ceva timp se asociază infecţia secundară. Temperatura corpului se ridică brusc. Uneori, la a doua zi, pacientul afectat poate deceda. Cauza decesului (în afară de acţiunea toxică a iperitei) este bronhopneumonia avansată, care poate trece în gangrenă pulmonară. La autopsia persoanelor decedate se depistează hiperemie, ulceraţie şi necroza mucoasei pe tot tractul căilor respiratorii: cavitatea nazală, laringe, trahee şi bronhii mari. Mucoasa este de culoare surie, îmbibată cu fibrină şi leucocite. În lumenul bronhiilor mici se depistează puroi, în plămâni – focare de bronhopneumonie, care alternează cu sectoarele emfizematoase şi sectoarele de atelectazie. La deces, în perioadele tardive se pot observa sectoare de liză purulentă a ţesutului pulmonar (abces pulmonar).

Chiar dacă evoluţia este favorabilă, afectarea gravă a sistemului respirator cu iperită nu se termină cu însănătoşire totală. La persoanele ce au suportat intoxicaţie gravă se urmăresc procese inflamatoare cronice în căile respiratorii (preponderent de tip hipertrofic), bronhopneumonii recidivante, boală bronşiectazică, emfizem pulmonar. Se manifestă predisponibilitate la tuberculoză. Fiind cancerigen, ca şi alţi agenţi alchilanţi, iperita considerabil măreşte riscul dezvoltării cancerului pulmonar.

Afectarea ochilor

Afectarea ochilor se manifestă la acțiunea iperitei atât în formă de vapori, cât și în formă lichidă. Ochii sunt extrem de sensibili la acest toxic. Concentrația minimală de acțiune este 0,005 g/m^3. La acțiunea în concentrație mai mare se dezvoltă conjunctivita. După perioada latentă (4–5 ore) se manifestă semnele de excitare: senzație de nisip în ochi, senzație de arsuri, fotofobie, lăcrimare, hiperemie și edemul mucoasei pleoapei. Procesul patologic se termină peste 6–15 zile.

La acțiunea substanței în concentrație mai mare sau la acțiunea de lungă durată, în procesul patologic se implică corneea: toate simptomele expuse precedent se manifestă mai intensiv, edemul se mărește, se extinde pe pielea pleoapelor, conjunctiva este hiperemiată și înconjoară corneea în formă de val inflamator. Se dezvoltă alterarea corneei cu caracter superficial. Se dezvoltă inflamația glandelor oculare, mărginile pleoapelor se lipesc, formând cruste. Apar condiții pentru dezvoltarea infecției secundare. Dezvoltarea maximală a procesului are loc la a 3–4-a zi: apar semne de conjunctivită purulentă, cheratoconjunctivită. În dinamică, manifestările acute diminuează lent. Afectările cu vapori de iperită, de obicei, ating manifestări de gravitate medie și se localizează în sectoarele anterioare ale ochiului. Prognosticul este favorabil, dar însănătoșirea poate să se extindă până la 2–3 luni.

Tabloul afectării grave se manifestă la pătrunderea iperitei în ochi în stare lichidă. De la început, procesul decurge ca inflamație seroasă, apoi purulent-necrotică și necrotic-hemoragică. Perioada latentă a acțiunii toxicului nu este mai mare de 3 ore. Procesul se dezvoltă repede, iar manifestările descrise anterior sunt mai vădite. Alterarea corneei cuprinde straturi mai profunde, inflamația capătă caracter de cheratită parenchimatoasă. Mărginile pleoapelor sunt apropiate și lipite. Secrețiile oculare abundente se rețin în sacul conjunctival. La a 3–4-a zi se asociază infecția secundară. Se dezvoltă blefarita ulceroasă. În cazurile de afectare gravă cu asocierea infecției secundare este posibilă ulcerația adâncă a corneei până la perforare. Atunci, în procesul inflamator se implică toate mediile oculare, se dezvolta panoftalmita, care provoacă pierderea ochiului. Distrugerea de către iperită a țesuturilor oculare adiacente și a altor țesuturi moi cu cicatrizarea lor ulterioară, de asemenea, duce la invalidizare.

Afectarea repetată a ochilor cu iperită provoacă o sensibilizare stabilă.

După afectarea cu iperită, chiar peste câţiva ani, ochiul nu poate fi considerat sănătos. Reactivitatea lui la afectarea altor agenţi patogeni este înaltă, ceea ce favorizează dezvoltarea diferitor stări patologice şi a conjunctivitelor recidivante.

Afectarea pielii

Afectarea pielii se produce atât la acţiunea vaporilor de iperită, cât şi la acţiunea iperitei în stare lichidă. Intensitatea afectării depinde de mai multe condiţii, importanţă majoră are starea de agregare a toxicului, durata acţiunii, temperatura şi umiditatea aerului, suprafaţa pielii ce a fost afectată etc.

Cantitatea de bază a toxicului se absoarbe prin ducturile glandelor sudoripare şi seboreice, foliculii piloşi, dar şi elementele celulare ale pielii, de asemenea, sunt penetrabile pentru iperită. Cele mai sensibile sunt porţiunile cu piele fină şi cantitate mărită de ducturi sudoripare (regiunile genitale, axilare, suprafaţa internă a coapselor). Afectarea vădită a pielii apare în locurile de contact strâns cu hainele (centură, guler).

Simptomele afectării pielii apar după o perioadă latentă, durata căreia este de 5–15 ore, în cazul acţiunii vaporilor de iperită şi 4–6 ore, la afectarea cu iperită lichidă. La acţiunea vaporilor substanţei toxice se dezvoltă o afectare extinsă, dar mai puţin manifestă decât la afectarea provocată de iperita lichidă, suprafaţa căreia este limitată la locul de scurgere a picăturii pe suprafaţa pielii.

În afectarea pielii se deosebesc următoarele stadii, care trec una în alta (ele sunt şi gradul de afectare):

- eritematoasă (apare eritemul extins, ce nu dispare la presiune);
- buloasă (apar vezicule mici, ulterior confluente în una);
- ulcero-necrotică (apar ulceraţii în locul bulei).

Toate trei stadii sunt clar manifestate doar la acţiunea iperitei în stare lichidă. La acţiunea vaporilor de substanţă se dezvoltă numai eritemul, care dispare peste o săptămână, dar pe locul ei, mult timp se menţine o pigmentaţie pronunţată.

Eritemul este însoţit de edemaţierea ţesuturilor afectate şi se asociază cu durere, senzaţie de arsură şi prurit. Ulterior, pe marginea eritemei apar vezicule mărunte numite „colier de perle", care confluează în vezicule mari. La afectarea buloasă se distinge forma superficială şi profundă. La forma superficial, procesul se localizează numai în epidermă, se asociază cu descuamarea ei şi apariţia ulcerului în limita straturilor superficiale ale

dermei. La forma profundă, în procesul patologic se implică atât epiderma, cât şi straturile dermei.

În stadiul III se provoacă schimbări ulcero-necrotice ale pielii foarte dureroase. Afectările se caracterizează printr-un proces reparativ atomic. Se dezvoltă starea de parabioză a ţesuturilor. Ulcerele iperitice se complică, de obicei, cu o infecţie secundară. Regenerarea ulcerelor se petrece foarte lent, uneori până la 2 luni. În locul ulcerului rămâne o cicatrice, înconjurată de piele pigmentată.

La persoanele afectate, un timp îndelungat, se menţine sensibilitatea înaltă la iperită. În cazul afectării repetate a tegumentelor, în locul afectării, reacţia este mai puternică, iar în locurile afectate anterior apar inflamări repetate.

Afectarea tractului gastrointestinal

Afectarea tractului gastrointestinal se manifestă la pătrunderea iperitei în organism cu apa şi alimentele contaminate, la înghiţirea conţinutului cavităţii bucale, contaminat cu iperită, concomitent altor forme grave de intoxicaţie, care apar la pătrunderea substanţei toxice în organism pe orice cale (inhalator, prin piele etc.). Nu este exclus faptul că afectarea peretelui intestinal este condiţionată şi de eliminarea din organism, prin intestine, a unor produse metabolice intermediare.

Dozele toxice pentru om şi animalele experimentale în cazul intoxicaţiilor prin ingestie sunt de la 0,5 până la10 mg/kg. Pătrunderea iperitei în organism prin tractul gastrointestinal (în dozele date) provoacă, de obicei o otrăvire gravă, deoarece toxicul se absoarbe foarte intens. Repede se dezvoltă, în afară de afecţiunile locale, manifestările acţiunii resorbtive generalizate ale toxicului. Afectarea izolată a tractului gastrointestinal practic nu se întâlneşte. Ca regulă, din cauza inhalării aerului ce trece prin cavitatea bucală contaminată şi a vaporilor de toxic de pe pielea contaminată din jurul gurii, suferă şi organele respiratorii.

Perioada latentă a afectării prin această cale durează 1–3 ore. La finele perioadei date apar: hipersalivaţie, greţuri, vomă, dureri abdominale. Persoana afectată devine atonică, acuză inapetenţă, dereglări de scaun. La pătrunderea iperitei în doze mici, afectarea nu se răspândeşte mai departe de stomac. În acest caz, manifestările de otrăvire se limitează la cele expuse anterior. Însănătoşirea survine timp de o săptămână.

La pătrunderea în organism a dozelor mari de iperită, tractul gastrointestinal este afectat grav. La simptomele enumerate se asociază cele

condiționate de schimbările necrotice ale mucoasei cavității bucale, faringelui, stomacului, intestinului. Se manifestă dureri în abdomen, diaree frecventă cu melenă, care indică caracterul hemoragic al procesului patologic dezvoltat.

Pentru consecințele grave ale otrăvirilor prin ingestie cu iperită sunt și schimbările cicatrizante pe pereții esofagului și stomacului, stenozarea esofagului.

Manifestările clinice ale acțiunii resorbtive

La absorbția iperitei în mediile interne ale organismului se dezvoltă simptome de intoxicație generală, care posedă un caracter universal de manifestare la acțiunea toxicului. Cele mai importante sunt schimbările din partea sistemului sanguin, sistemului nervos, sistemului cardiovascular și a metabolismului. Clinica acțiunii resorbtive se caracterizează prin dezvoltarea următoarelor perioade:

1) latentă (durează până la 24 ore);

2) de șoc exotoxic (prima săptămână);

3) radiomimetică (săptămâna a doua și a treia);

4) de cașexie iperitică cu complicații infecțioase purulente (de la a patra până la a șasea săptămână);

5) perioadă de restabilire (restabilire, complicații și consecințe până la un an și mai mult).

Perioada șocului exotoxic poate să se înceapă cu apariția treptată a convulsiillor clonico-tonice, a furiei, a senzației de frică, a mișcărilor involuntare. Asemenea excitare psihică este temporară, ea apare în cazurile de pătrundere în organism a unor doze letale. Însă mult mai tipică este dezvoltarea depresiei îndelungate și a adinamiei. Schimbările patologice, vegetative, la fel, au un caracter de dezvoltare fizică. Inhibiția colinesterazei este susținută de mărirea secreției glandelor sudoripare, lacrimogene și salivare, bronhoree, iar în stările grave – de defecații și micțiuni involuntare. Apoi se urmărește midriaza și tahicardia. Tensiunea arterial, în timpul apariției convulsiilor, poate temporar să se mărească. În cazul afectării iperitice, de obicei, este prezentă hipotonia stabilă, care în urma depresiei și adinamiei se perceptă ca o stare de șoc. Schimbările electrocardiografice demonstrează afectarea difuză a miocardului. În urma tahicardiei sinusale are loc scăderea și inversia undei T.

Hiperventilația respiratorie, în primele zile, se schimbă cu aritmia respiratorie și apariția acceselor de bronhospasm. Dereglările respiratorii au loc la orice cale de pătrundere în organism, deoarece toxicul parțial se

elimină prin pulmoni. Pentru tractul digestiv este caracteristică dezvoltarea diareei istovitoare. În ficat și rinichi au loc schimbări distrofice. Diureza este redusă. În cazul otrăvirilor cu iperită, schimbările în sânge sunt condiționate bilateral: de acțiunea ei directă asupra celulelor măduvei osoase și a elementelor sanguine mature și de dezvoltarea generală a procesului patologic în organismul persoanei otrăvite. La intoxicațiile ușoare și de gravitate medie, schimbările în sânge sunt temporare și se manifestă slab. În cazuri grave, manifestările sunt permanente și poartă un caracter stabil. Dinamica schimbărilor în sânge amintește tabloul, care apare la afectarea omului și animalelor experimentale cu radiații ionizante, de aceea, iperitele (atât sulfurice, cât și cele azotice) sunt numite „radiomimetice" (adică provoacă efecte similare acțiunii radiației ionizante). La intoxicațiile cu iperită în cantități mari, schimbările în sânge apar în primele ore de intoxicație (2–4 ore). În sânge depistăm o mărire moderată a numărului de eritrocite, în urma condensării sângelui (hemoliza nu se dezvoltă) – leucocitoză cu deviere neutrofilică spre stânga până la segmentate sau forme tinere. La finele primei zile, în sânge se mărește considerabil numărul de neutrofile segmentate. Numărul de eozinofile și bazofile, în același timp, se micșorează (până la dispariție totală). Concomitent se micșorează numărul monocitelor și limfocitelor (mono- și limfocitopenie). De la a doua zi, hemoconcentrația încetează, numărul de eritrocite în sânge se micșorează. Anemizarea progresează încet. Din a doua zi, leucopenia crește și în cazuri extrem de grave (la a 4–5 zi după otrăvire), trece în aleuchie. Concomitent se dezvoltă trombocitopenia. În nucleele neutrofilelor segmentate și nesegmentate se observă schimbări degenerative: picnoza nucleului, cariorexis, carioliză, hipersegmentare, vacuolizare, segmentare.

Prezența leucopeniei pronunțate este un indice nefavorabil și în afectări extrem de grave, se menține până la deces. Dacă persoana nu decedează, în perioada de regresie se manifestă o creștere rapidă a leucocitelor în sânge. Atât clinic, cât și experimental, s-a demonstrat că în cazul unei otrăviri cu iperita (preponderent cu iperita azotică) se dereglează semnificativ procesele de redublicație și maturizare a celulelor măduvei osoase, mitoza celulelor se oprește la stadiul de promielocite. Raportul promielocitelor, mielocitelor și formelor tinere la numărul leucocitelor segmentate și nesegmentate (indicele de maturizare a granulocitelor – în normă 0,8–0,9) ajunge la 38. Numărul elementelor mieloide în probele măduvei osoase scade brusc, dar considerabil se mărește numărul celulelor reticulo-endo-

teliale (aplazia măduvei osoase). Se dezvoltă atrofia țesutului limfoid. În splină și în ganglionii limfatici – scleroză progresivă. Acțiunea imunosupresivă a iperitelor, cu supresia atât a sistemului imun celular, cât și a celui umoral în urma afectării sistemului sanguin este importantă. Dereglările SNC sunt condiționate de acțiunea directă a iperitei, a produselor metabolismului ei și a substanțelor biologic active, care au nimerit în sânge, asupra elementelor structurale. Un rol marcant în afectarea SNC îl joacă dereglările hemocirculației cerebrale, hipoxia, deficiența energetică tisulară, dereglările electrolitice, de asemenea și impulsurile nociceptive de la tegumentele și mucoasele afectate și de la interoreceptori. Manifestările depind de gradul de afectare. Mai întâi apar cefaleea, vertijul, apatia, excitația psihică, insomnia, achinezia. Afecțiunele de gravitate medie se manifestă în urma depresiei vădite a sistemului nervos central, au loc dereglări stabile de memorie, dificultăți de gândire logică, dereglări de somn, astenie. La persoanele ce au suportat intoxicație acută, astenia regresează foarte lent, parezele și paraliziile musculare, polineuritele persistă îndelungat, acestea mult timp nu pot efectua calitativ activități intelectuale și fizice. În cazurile intoxicațiilor grave se manifestă agitație psihomotorie, contracții musculare, convulsii. Concomitent cu afectarea SNC are loc și afectarea sistemului nervos vegetativ, îndeosebi, afectarea segmentului parasimpatic. Efectele se dezvoltă în două stadii. La debut, se observă semnele de afectare a structurilor colinergice (transpirații, hipersalivații, bradicardie etc.), apoi semnele colinergice se aprofundează și devin stabile. Dereglările sistemului cardiovascular se manifestă prin hipotonie, ca urmare a dilatării vaselor periferice. În cazurile intoxicațiilor grave, tensiunea arterială scade brusc și din cauza dezvoltării colapsului poate surveni moartea, dereglările cordului, de exemplu, bradicardia, blocul AV, aritmia sunt condiționate de acțiunea substanțelor asupra sistemului nervos colinergic. Însă trebuie de menționat faptul că acțiunea muscarinergică se poate schimba cu cea nicotinergică – bradicardia alternează cu tahicardia. Una dintre particularitățile afectării cu iperite sulfurice și azotice este dezvoltarea dereglărilor marcante ale metabolismului, în urma cărora apare inaniția, se dezvoltă cașexia iperitică. Se dereglează toate tipurile de metabolism, mai cu seamă metabolismul proteic: încetinesc procesele de sinteză, se intensifică eliminarea produselor de scindare a proteinelor, cantitatea de azot, creatinină și fosfați eliminați prin urină. În urma tratamentului, dereglările de metabolism nu se ameliorează și pot cauza moartea afectaților.

Mecanismul de acțiune toxică

Mecanismul de acțiune al iperitelor poate cuprinde câteva direcții:

1) de inițiere a proceselor inflamatoare în țesuturi;
2) citolitică;
3) citostatică;
4) de afectare a unor enzime;
5) radiomimetică;
6) de formare a radicalilor liberi;
7) de inducție a activității NO-sintetazei;
8) cancerigenă.

La contactul nemijlocit al iperitei cu țesuturile, aceasta este capabilă să provoace, prin alchilarea unor nucleotide din componența celulelor, dereglarea funcției unor structuri celulare, care duce la acumularea substanțelor biologic active. În țesuturi are loc acumularea noradrenalinei, acetilcolinei, serotoninei, histaminei, bradichininei, leucotrienelor, prostoglandinelor, care devin surse de inițiere a procesului inflamator. Un rol semnificativ în inițierea proceselor inflamatoare îl are dereglarea activității reglatorilor endogeni de creștere și a activității celulare. A fost demonstrat că sub acțiunea toxicului se deregleazā schimbul „mediatorilor" reacției inflamatoare – citochinelor, ca rezultat se schimbă nivelul lor în sânge și în țesuturile deteriorate. Sunt date despre micșorarea, sub acțiunea iperitei, a producției interleuchinelor 1-a (IL-1-a) și creșterea producției inerleuchinelor IL -6 și IL-8. Producția interleuchinei 1-b și a factorului de necroză tumorală (TNF-a) nu se schimbă. Acest dezechilibru în producția citochinelor poate influența considerabil procesul de inițiere a reacției inflamatoare, provocată de iperită.

S-a stabilit că la nivel molecular, iperitele și produsele active intermediare ale metabolismului lor contactează cu unele grupe nucleofile ale moleculelor membranelor celulare și ale structurilor intracelulare, provocând alchilarea acestora. Aceste grupe nucleofile, fiind „suturate" de toxic, sunt scoase din funcție, ceea ce cauzează deteriorarea celulelor.

Un alt mecanism de citoliză este deficiența energetică tisulară provocată de inhibiția de către iperită a unor enzime. Un rol important în dezvoltarea deficienței energetice tisulare este inhibiția hexochinazei, proces care cauzează dereglarea fosforilării glucidelor și epuizarea poliadenozindifosforibozopolimerazei (PARFP), care se consumă activ în procesele reparative ale acizilor ARN. Deficiența energetică, la rândul său,

duce la dereglarea schimbului intracelular de Ca. După datele lui Gross şi Smit (1993), concentraţia calciului în celulele prelucrate cu iperită creşte brusc şi este un mecanism declanşator al unei cascade de reacţii patologice, care poate distrugere celula deteriorată.

Mecanismul acţiunii citotoxice a iperitelor este strâns legat de metabolismul xenobioticului. Se presupune că în reacţia de alchilare a substanţelor biologice intră nu însuşi iperita, dar produsele intermediare ale metabolismului acesteia. Această biotransformare creează condiţii pentru iniţierea proceselor de formare a radicalilor liberi în celulă, care cauzează activizarea proceselor de lipoperoxidare a membranelor celulare. Sunt date că iperitele pot inhiba şi mecanismele de protecţie antidiradială. Scăderea considerabilă a nivelului de glutation în celule, sub acţiunea iperitei şi activarea oxidării peroxide a lipidelor sunt demonstrate experimental (Uitfild, 1987). Deci, activizarea proceselor formării radicalelor liberi şi reducerea considerabilă a nivelului de glutation sunt mecanisme importante de deteriorare a celulelor de către toxic.

O importanţă majoră are şi acţiunea toxicului asupra acizilor dezoxiribonucleici, care formează codul genetic al celulei. La baza acţiunilor patologice ale iperitelor asupra acizilor dezoxiribonucleici stă formarea legăturilor covalente cu bazele purinice ale nucleotidelor (adenina, guanina). Întrucât iperita posedă două grupe funcţionale, prin intermediul cărora are loc formarea legăturilor covalente cu bazele purinice numite mai sus, este posibilă „suturarea" firelor complimentare ale spiralei duble a ADN-ului (Papirmeister şi coautorii, 1993). Astfel, această reacţie deteriorează codul genetic al celulei, deregleazǎ procesele de replicaţie şi transcripţie, care stau la baza sintezei proteinelor şi divizării celulare. S-a demonstrat că iperita blochează ciclul celular de mitoză, reversibil în faza G-2m (sinteza componentelor structurilor celulare, care participă la procesele de divizare celulară, de exemplu: tubulina) şi ireversibil în faza Gis (etapa de utilizare a bazelor purinice şi pirimidinice şi de sinteză a acizilor ARN).

Totuşi alchilarea ARN-ului este doar un mecanism declanşator al proceselor, care provoacă deteriorarea profundă a celulelor şi nimicirea acestora. Sectoarele deteriorate ale acizilor ARN-ului se supun depurinizării (desprinderea bazelor purinice alchilate de la moleculă), apoi sectoarele depurinizate, sub acţiunea endonucleazelor, se taie din structura firelor acizilor nucleici. Apariţia, în nucleu, a fragmentelor tăiate ale acizilor ARN activează enzimele cu funcţii reparative ale firelor complimentare ale

acizilor dezoxiribonucleici, în special a poliadenozindifosforibozopolimerazei (PAFRP). Această enzimă participă la sinteza fragmentelor noi de acizi ARN şi încorporarea acestora în sectoarele deteriorate. Întrucât prin acţiunea ipiritelor asupra celulelor se deteriorează sectoarele vecine ale firelor complimentare ale acizilor ARN, în procesele reparative pot surveni erori importante. Aşadar, codul genetic nu se reface în întregime. Datele prezentate explică de ce sensibilitatea sporită la iperită se manifestă în organele, ţesuturile şi celulele cu proces mitotic activ (celulele epidermale, celulele epiteliului gastrointenstinal, cel al măduvei osoase etc.) Anume aici, schimbul nucleic decurge cu o intensitate mare, iar deteriorarea aparatului genetic cauzează urmări fatale: încetineşte procesul de completare cu celule mature de calitate care îndeplinesc funcţii de barieră, trofice, de transport şi altele.

Iperita are capacitate de a inhiba un şir de enzime, în afară de hexochinaza. Toxicul inhibă colinacetilaza, acetilcolinesteraza, superoxidismutaza. Scoaterea din funcţie a hexochinazei cauzează deficienţa energetică tisulară, care duce la caşexie şi adinamie. Inhibiţia colinesterazei provoacă un şir de schimbări patologice, asemănătoare cu cele apărute la intoxicaţiile cu SOF (transpiraţii, hipersalivaţii, bronhoree, bronhospasm, spasme intenstinale, diaree, bradicardie, colaps, convulsii etc.).

Prin acţiune radiomimetică se subînţelege provocarea unui şir de schimbări patologice, asemănătoare cu cele provocate de expunerea la radiaţiile ionizante. Acestea pot fi: citoliza, dereglări ale mitozei celulare, formarea radicalilor liberi, afectarea proceselor de maturizare a elementelor figurale ale sângelui, caşexia, adinamia, deficienţa energetică tisulară, inhibiţia imunităţii, apariţia superinfecţiilor, dereglări de regenerare a ţesuturilor afectate etc.

În ultimul timp au apărut date despre contribuţia iperitelor la provocarea inducţiei activităţii NO-sintetazei. Deoarece s-a stabilit că oxidul de azot este reglator ale stării funcţionale a celulelor nervoase şi al tonusului peretelui vascular, prin acţiunea iperitei asupra schimbului de NO se poate explica dezvoltarea reacţiilor vasculare şi dereglările SNC.

În prezent, prin experimentele pe animale s-a demonstrat acţiunea mutagenă, cancerigenă şi teratogenă a iperitelor. Aceste date sunt în coordonanţă cu rezultatele observărilor oamenilor, aflaţi în contact cu toxicul.

După datele OMS (1972), la muncitorii întreprinderilor, permanent expuşi acţiunii iperitelor (atât sulfurice, cât şi azotice), cancerul pulmonar s-a dezvoltat de 10 ori mai des decât la persoanele cu alte activităţi. Examinându-se fişele de boală a 1267 de foşti militari britanici (pensionari), care în anii Primului Război Mondial au fost expuşi acţiunii iperitei, s-a demonstrat că peste 15 ani după afectare, în cazul acestora, rata decesurilor cauzate de cancer pulmonar a fost de 2 ori mai mare decât la persoanele neafectate, cu aceeaşi vârstă.

Protecţia şi profilaxia afectării cu iperită

Luând în consideraţie faptul că iperitele penetrează în organism şi prin piele, folosirea costumelor de protecţie a pielii şi a măştii antigaz este o măsură obligatorie de prevenţie a intoxicaţiei. În caz de contaminare a tegumentelor este necesar să se facă urgent decontaminarea pielii neacoperite, folosind receptura universală de decontaminare din coleta individuală antichimică.

Pentru aceasta se pot folosi şi alte soluţii (vezi în continuare). Nu există preparate medicale, care ar putea mări rezistenţa organismului faţă de iperită. Dar radioprotectorul cistamina micşorează efectele radiomimetice ale iperitelor, fapt care s-a adeverit în clinică, în procesul tratamentului consecinţelor apărute la persoanele, care au primit chimioterapia cu preparatele citostatice pe baza iperitei azotice (L. F. Larionov, 1962 şi alţii). În experimente s-a arătat şi eficienţa practică a nucleinatului de sodiu, a tiosulfatului şi a citratului de sodiu (S. Callaway, K. Pearce, 1958).

Mijloace medicale de protecţie şi modul de administrare

După efectuarea tratării sanitare (decontaminării externe) este rezonabil să se utilizeze mijloacele, orientate spre inactivarea în continuare a substanţelor toxice, care nu s-au absorbit în mediile interne ale organismului, pe suprafaţa pielii, mucoasei ochilor, în lumenul tractului gastrointestinal şi preparatele care ameliorează starea afectaţilor.

Pentru decontaminarea iperitei pe pielea omului se recomandă folosirea soluţiei apoase de cloramină de 2–5% (Monocloramin B şi Dicloramin B) sau a soluţiei etilice a acestor substanţe de 5–15%. Particularitatea cloraminelor este capacitatea lor de „a ajunge din urmă" iperita, absorbită în piele şi de a o neutraliza. De asemenea, pentru decontaminarea iperitei pe piele se pot folosi soluţii de bicarbonat de sodiu, amoniac, hidroxid de natriu, permanganat de potasiu, hidroxid de oxigen. În caz de prurit

pronunțat, care însoțește eritema iperitică, pe locurile afectate ale pielii se poate aplica soluție de mentol (5%).

Pentru prelucrarea mucoaselor ochilor se întrebuințează soluție de bicarbonat de sodiu (1–2%) sau acid boric, soluții apoase de cloramină (0,25–0,5%), soluție de permanganat de potasiu (0,02%). În caz de edem pronunțat al pleoapelor și semne de conjunctivită, se aplică comprese cu soluție de calciu clorid (2%) sau soluție de bicarbonat de sodiu. În caz de fotofobie, în sacul conjunctival se introduc 1–2 picături soluție de pilocarpină (0,5%); la dureri pronunțate – soluție de dicaină (0,25–0,5%) sau soluție de novocaină (2%) cu adrenalină.

Pentru eliminarea toxicului din căile respiratorii superioare se efectuează spălarea cavității nazale, lavajul cavității bucale și a laringelui cu soluție de cloramină (0,5%), soluție de bicarbonat de sodiu (2%) sau soluție de permanganat de potasiu (0,1–0,05%). În caz de tuse, se indică antitusive ca codeina, dionina.

În cazul pătrunderii iperitei în stomac este necesar să se efectueze spălături gastrice. Spălăturile gastrice cu soluție de permanganat de potasiu (0,05%) sunt eficiente. Este rezonabil să se introducă în stomac cărbune activat (25g cărbune la 100 ml apă).

Pentru atenuarea manifestărilor acțiunilor resorbtive generale ale iperitei se recomandă administrarea soluției de natriu hiposulfit (30%) în doză 10–15ml, i/v. La excitarea sistemului nervos central se recomandă remedii sedative din grupa derivaților acidului barbituric sau a benzodiazepinei în doze obișnuite.

Se precaută posibilitatea folosirii, ca mijloace de protecție, a inhibitorilor NO-sintetazei (eterul metilic al L-nitroargininei) (Socier și coautorii, 1996), a antioxidanților (tocoferol, acid ascorbic, glutation și alții), a inhibitorilor poli-ADF-ribozilării (nicotinamid, benzamid etc.) (Ioric și coautorii, 1991). Însă eficacitatea preparatelor din aceste grupe s-a dovedit a fi scăzută.

Caracteristica medico-tactică a focarelor infectate cu iperită

Analiza proprietăților fizico-chimice și toxice ale iperitelor, studierea particularităților manifestărilor clinice ale afectărilor cu toxice dermato-resorbtive, ne permite să concluzionăm că la aplicarea iperitelor se formează focare persistente de afectare. Perioada latentă îndelungată favorizează

acordarea la timp a ajutorului medical. Iperitele au o persistență înaltă (12–18 ore – vara, câteva zile – iarna), de aceea grupele medicale ale comenzilor de salvatori trebuie să se afle mult timp în costume izolatoare de protecție a pielii. Activitatea îndelungată în mijloace de protecție medicală va duce la istovirea efectivului, va provoca supraîncălziri corporale semnificative. Aceste dereglări pot deveni un factor de sine stătător de afectare și în acest caz va apărea necesitatea efectuării unui control medical dur a regimului de activitate în costume izolate, îndeosebi vara. Pierderile sanitare în cazurile afectării mucoaselor tegumentelor se formează timp de 1,5–2 ore, iar în cazul afectării pielii, afectații vor sosi la punctul medical al brigăzii peste 3–6 ore. Cazurile de deces al afectaților în urma acțiunii resorbtive în termeni precoce vor fi rare. Cauza principală a deceselor este apariția infecțiilor secundare purulente cășexiei iperitice la a 4–6-a săptămână de afectare și mai târziu. În perioada Primului Război Mondial, afectările cu iperită au fost divizate în felul următor: afectări cu pierderea capacității de muncă până la 4 săptămâni –75%; până la 6 săptămâni – 15%; până la 4 luni și mai mult – 10% (C. Hederer, M. Istin, 1935). În legătură cu perfecționarea metodelor și a mijloacelor de furnizare a iperitei în condițiile contemporane, numărul de afectări de gravitate medie și gravă poate crește: afectări grave – 30%, afectări medii – 35%, ușoare – 35%. Forma cutanată de afectare va predomină față de cea inhalatorie. Acordarea ajutorului medical afectaților cu iperită în focar, precum și la etapele de evacuare medicală se va realiza în funcție de principiile terapiei patogenice complexe. După acordarea primului ajutor medical, afectații cu semne clinice ale șocului exotoxic trebuie evacuați, în primul rând, în detașamentul medical independent sau într-un spital, care are secție de profil terapeutic. Bolnavii fără semne de afectare resorbtivă cu iperită trebuie evacuați în rândul doi. În cazurile afecțiunilor nesemnificative ale pielii, militarii își păstrează capacitățile de acțiune. Ei pot să rămână în unitățile sale, unde trebuie să primească un tratament în condițiile de ambulator.

Tabelul 44

Volumul aproximativ al acordării ajutorului medical în cazurile afectărilor cu iperită

Tipurile ajutorului medical	Principiile profilaxiei și ale tratamentului		
	Prevenirea și înlăturarea schimbărilor inflamatoro-necrotice locale	Prevenirea și înlăturarea șocului exotoxic	Prevenirea și înlăturarea sindromului radiomimetic
Primul ajutor (în focar)	Tratarea sanitară parțială a tegumentelor, folosind soluția de decontaminare din coleta individuală antichimică	Dacă sunt semne de iritare a căilor respiratorii, se inspiră anestezicul local ficilina (introdus sub cagula măștii antigaz)	Cistamină 5–6 pastile, dimetcarb 1–2 pastile (până la contaminare)
Ajutorul premedical după ieșirea din focar	Tratarea sanitară suplimentară, scoaterea măștii antigaz, efectuarea lavajului ochilor, cavității nazale și bucale cu apă din abundență	În caz de afectări inhalatorii grave, se efectuează inspirația anestezicului ficilina, se administrează sol. Promedolă, i/m; cafeină (10%) 1 ml, s/c, oxigenoterapie	Dimetcarb 1–2 pastile (în cazul afectărilor pe cale inhalatorie și prin piele)
Primul ajutor medical	Tratarea sanitară parțială și schimbarea hainelor la afectați, pansamente cu soluție de furacilină (1:5000), schimbate la fiecare 3 ore, pansamente cu unguent (5%) dibunol, pansamente cu (0,5%) prednizolon, aplicarea unguentului (5%) levomicetină pe globii oculari	Prelucrarea locurilor afectate ale pielii cu sol. (1%) Mentol și Dimedrol, sol. Dicaină (0,5%) picături în ochi, inhalări ale recepturii ficilina (anestezic local), fenazepam 0,5 mg în pastile (în cazul în care pacientul are dureri și prurit), fenazepam (3%) 1 ml, i/m (în caz de convulsii), reumplere vasculară împreună cu vasopresoare (în caz de colaps, șoc)	Administrarea sol. Tiosulfat de sodiu,(30%) i/v, câte 20–40 ml la fiecare oră (până la 200 ml în 24 ore), nucleinat de sodiu (2%), 5 ml, i/m, dimedrol câte o pastilă de 2 ori pe zi, dimetcarb câte o pastilă de 2–3 ori pe zi

Ajutorul medical calificat	Tratare sanitară completă. În caz de dermatită buloasă – extragerea conținutului cu o seringă, ungerea eroziilor mucoaselor cu soluții uleioase de coloranți, inhalări cu soluții de alcaline și uleiuri, antibiotice după schemă, celelalte măsuri curative sunt identice celor de la etapa primului ajutor medical	Aceleași metode ca și în cazul acordării primului ajutor medical	Aceleași metode ca și în cazul acordării primului ajutor medical

Toxicele tiolice

Dintre toxicele tiolice fac parte substanțele, la baza mecanismului de acțiune toxică a cărora stă capacitatea de a se lega cu grupele sulfhidrice, care fac parte din structura multor molecule biologice, printre care: proteinele structurale, enzimele, acizii nucleici, reglatorii activității biologice.

Dintre fermenții care conțin grupe sulfhidrice fac parte: hidrolaza, amilaza, lipaza, colinesteraza, ureaza, oxidoreductazele (alcooldehidrogenaza), fosfatazele (adenozintrifosfataza, creatinfosfochinaza, hexochinaza etc.), fermenții de protecție antiradicală a celulei (glutation-peroxidaza, glutation-reductaza, glutation-S- transferaza, catalaza). Ribozomii celulelor mamiferelor conțin aproximativ 120 de grupe sulfhidrice, dintre care aproximativ jumătate au o importanță funcțională la sinteza proteinelor. Hormonii structurii polipeptidice, precum insulina și glucagonul, de asemenea, conțin în molecule grupe sulfhidrice etc. Formarea complexului dintre toxic și grupele SH ale biomoleculelor este însoțit de deteriorarea acestora, dereglarea funcțiilor, care provoacă dezvoltarea procesului toxic. Din grupul compușilor toxicelor de tiol fac parte următoarele metale: zinc (Zn), crom (Cr), nichel (Ni), cadmiu (Cd), arseniu (As), mercur (Hg). Afinitatea diferitor toxice tiolice față de diferiți compuși, care conțin grupe tiolice, este diferită. La fel este diferită și toxicocinetica toxicelor. Prin aceasta se și explică deosebirea toxicității substanțelor și specificul

de formare a procesului toxic. Dintre substanțele grupei studiate, cel mai mare interes pentru toxicologia militară îl prezintă legăturile arseniului și levizita.

Levizita

Compusul a fost descoperit în formă impură, în anul 1904, de către I. Niuland (SUA), care atunci a acordat atenție proprietăților toxice ale toxicului. În forma pură, levizita a fost sintetizată în anul 1917, de către chimistul american Lewis, dar și de chimistul german Wieland, iar peste un an a fost introdusă ca component al armei chimice în armata americană, însă n-a trecut un control de aplicare în campanie. Specialiștii americani considerau că substanța toxică are o mare perspectivă să fie utilizată ca toxic de afectare în masă, deoarece compusul are acțiune dermato-resorbtivă mai puternică decât cea a iperitei, dar nu are perioada ascunsă de acțiune. În afară de aceasta, produsul tehnic (B-levizita) descoperit în SUA avea și proprietăți puternice iritative ale conjuctivei oculare și ale căilor respiratorii superioare. Prin urmare s-a stabilit că levizita pură (A-levizita) aproape că nu are proprietăți iritative, dar are acțiune dermato-resorbtivă mai puternică decât B-levizita, care conține impurități.

În anii celui de-al Doilea Război Mondial, levizita se producea în SUA în toate întreprinderile arsenalelor chimice, dar până la sfârșitul războiului, toxicul a fost scos de la dotarea armatei, din cauza eficienței de luptă mai slabe în comparație cu cea a iperitei. Însă trebuie de accentuat faptul că toxicul poate fi aplicat în luptă împreună cu iperita în formă de recepturi. Se consideră că recepturile constituite din levizită și iperită sunt mai rezistente la temperaturi joase și au o eficiență de afectare mai mare. Nu este exclus faptul că producerea industrială simplă și ieftină poate stimula acumularea toxicului în arsenalele chimice în țările cu industrie chimică slab dezvoltată.

Proprietățile fizico-chimice. Toxicitatea levizitei

Denumirea chimică a levizitei este β-clorvinildiclorarsina, denumirea condiționată și codul: levizita; levizit (Germania); substanța L (SUA).

Levizita pură este un lichid incolor, moderat volatil. În caz de depozitare, peste o perioadă de timp capătă o culoare întunecată cu nuanță purpurie. Mirosul de levizită reamintește mirosul frunzelor frecate de mușcată. Temperatura de fierbere – 196,4°C, temperatura de congelare – 44,7°C.

Densitatea relativă a vaporilor de levizită, în comparaţie cu aerul, este 7,2. Levizita este solubilă în solvenţii organici, în grăsimi, uşor se absoarbe în cauciuc, vopsele de acoperire, materiale poroase. Substanţa este de aproximativ de 2 ori mai grea decât apa, în care este slab solubilă (nu mai mult de 0,05%). În apă, levizita se hidrolizează rapid. Mediul alcalin accelerează hidroliza. Levizita se oxidează cu uşurinţă de către toţi oxidanţii (iod, peroxid de hidrogen, cloramine etc.), cu formarea acidului clorvinilarsinic. Nimerind în mediul înconjurător, levizita formează o zona persistentă de contaminare. În funcţie de condiţiile meteorologice, substanţa poate persista în zona contaminată timp de câteva zile (ploaie, vreme caldă) şi luni (în sezonul rece). Vaporii de levizită cu concentraţia 0,002 g/m_3 provoacă iritarea ochilor. CL_{50} de substanţă inhalată constituie aproximativ 1,2–1,5 $g \times min/m^3$, pe piele – aproximativ 100 $g \times min/m^3$. Doza vaporilor de levizită toxică pentru tunicile ochiului constituie 0,3 $g \times min/m^3$. Doza letală pentru om la pătrunderea levizitei în tractul gastrointestinal este de 2–10 mg/kg.

Toxicocinetica

Datorită solubilităţii în lipide, levizita se absoarbe rapid prin piele, mucoasele tractului respirator, tractul gastrointestinal, nimerind în sânge se distribuie în organe şi în ţesuturile organismului. Substanţa uşor penetrează barierele histohematice şi pătrunde în interiorul celulei prin membranele celulare. Spontan şi cu participarea unor sisteme enzimatice, substanţa este supusă metabolizării prin reacţiile de hidroliză, oxidare, dehalogenare, dezalchilare. Ca rezultat se formează numeroşi metaboliţi arsenici, care sunt eliminaţi din organism.

Principalele manifestări clinice

Tabloul clinic este reprezentat de modificări locale şi generale (după resorbţia toxicului în organism). Modificările locale se caracterizează prin iritare, inflamaţie şi necroză la locul de acţiune. Modificările generale sunt cauzate de dereglările metabolismului plastic şi energetic în organe şi ţesuturi, alterările structurale şi moartea celulelor, care sunt în contact cu toxicul.

Leziunile aparatului respirator

Levizita, sub formă de vapori şi de aerosoli, la o concentraţie mică, determină iritabilitatea mucoaselor căilor respiratorii. Persoanele afectate au senzaţii de zgârâeturi în gât, apar: strănutul, rinoreea, tusea, salivaţia, afonia. Obiectiv, se determină hiperemia mucoasei cavităţii bucale, a nasului şi a faringelui şi edemul acestora. După încetarea contactului cu agenţii toxici, toate aceste manifestări de intoxicaţie dispar peste 1–2 zile. În cazuri

mai severe, după o oră /o oră şi jumătate de expunere, în mucoasa traheei şi a bronhiilor se dezvoltă procese inflamatoare şi necrotice. Cei afectaţi respirau cu greu, apare tusea cu eliminări mucopurulente cu striaţii de sânge, hemoptizie şi particule necrotice din mucoasa tractului respirator. La auscultaţie se determină raluri uscate şi umede. Tabloul intoxicaţiei acute persistă cel puţin câteva săptămâni. În concentraţii letale, levizita determină un edem pulmonar cu simptome tipice. Cu toate acestea, schimbările inflamatoro-necrotice ale căilor respiratorii sunt semnificative. În condiţii favorabile, recuperarea are loc doar peste 1,5–2 luni.

Leziunile oculare

Contactul vaporilor de levizită cu mucoasa oculară determină: senzaţie de arsură, durere, lacrimaţie. Afectarea uşoară a ochilor se manifestă prin simptomele, care caracterizează conjuctivita catarală: hiperemia conjuctivei, hiperlacrimaţie, fotofobie etc. După încetarea acţiunii toxicului, simptomatica dispare rapid. La expunerea mai îndelungată şi creşterea concentraţiei toxicului se instalează o afectare de gravitate medie, cu o simptomatică mai pronunţată: edemul conjunctivei şi al pleoapelor. Pe conjuctivă apar hemoragii punctiforme, treptat, conjuctivita catarală trece în conjuctivită purulentă. Procesul poate decurge câteva săptămâni.

În concentraţii mai mari, toxicul determină o afectare gravă, care se caracterizează prin alterarea nu numai a conjuctivei şi a pleoapelor, dar şi a corneei. În astfel de situaţii, în afară de simptomele enumerate anterior, peste 5–8 ore apare o turbiditate a corneei. Dacă afectarea nu avansează, atunci peste 20–30 de zile începe însănătoşirea. La pătrunderea în ochi a picăturilor de levizită, apare edemul tuturor straturilor globului ocular, însoţit de hiperemia conjuctivei şi hemoragii oculare. Apoi apar focare de necroză a corneei şi al tuturor straturilor globului ocular (panoftalmită). Asemenea afectări determină pierderea organului.

Leziunile cutanate

Acţionând sub formă de picături, levizita rapid penetrează în pielea groasă (timp de 3–5 minute). Perioada latentă practic lipseşte. Imediat se dezvoltă fenomene de iritare: senzaţie de durere, senzaţie de arsură la locul de expunere. Apoi apar manifestări inflamatoare ale pielii, afectarea căreia determină gradul de severitate. Afectarea uşoară se caracterizează prin apariţia eritemului dureros. În cazul afectării medii, după câteva ore, schimbările avansează, pe suprafaţa pielii formându-se bule. Ultimele rapid se erup. Epitelizarea eroziunilor are loc în decurs de 1–2 săptămâni.

Afectarea gravă se caracterizează prin formarea ulcerațiilor. În cazul afectării cu vapori de levizită, deosebim perioada latentă cu durata de 4–6 ore, urmată de o perioadă de formare a eritemului, în special în zonele deschise ale pielii. În concentrații mari, substanța poate provoca dezvoltarea bulelor pe toată suprafața pielii. Vindecarea are loc peste 8–15 zile. Caracteristica comparativă a acțiunii asupra pielii a iperitei și a levizitei este prezentată în tabelul 45.

Tabelul 45

Diagnosticul diferențial al leziunilor cutanate provocate de iperită și levizită (în stare lichidă)

Elementul diferențiat	Levizita	Iperita
Scurgerea picăturilor	Semnificativă	Mai lentă
Rapiditatea absorbției	5 minute	20–30 minute
Perioada latentă	Lipsește	4–6 ore
Eritem	De culoare roșie intensă, marginile strict delimitate cu piele edemațiată, apare peste 30 minute	De culoare murdară, fără margini bine stilate, fără edemațiere puternică
Edemul tegumentelor	Apare brusc	Nesemnificativ
Bule	Apar peste 12–13 ore, sunt mari	Apar peste 24 ore, inițial mici, în formă de colie de perlă
Ulcerații	Fundul ulcerației este de culoare roz, cu hemoragii punctiforme și poate cuprinde pielea și țesuturile adiacente	Fundul ulcerației este pal, adâncimea este mai mică, marginile – rău stilate
Perioada maximă de apariție a proceselor inflamatoare în locul afectat	Peste 48 ore	Peste 10–12 zile
Evoluția	2–3 săptămâni	6–8 săptămâni
Pigmentarea în jurul procesului inflamator	Lipsește, este prezentă descuamarea	Vădită

Leziunile tubului digestiv

Afectarea tractului gastrointestinal apare în cazul în care levizita pătrunde prin consumul apei sau al alimentelor contaminate şi prezintă semne severe de gastroenterită hemoragică. Aproape imediat după expunere apar salivaţia, greaţă, vomele (vomă cu miros de levizită şi impurităţi de sânge), dureri în abdomen, diaree. În experienţele cu animale otrăvite cu levizită, acestea refuzau să consume alimente, pierzând în greutate. Moartea poate să survină după 2–3 zile de la ingerarea toxicului. La ingestia în stomac a unei cantităţi mari de levizită (doză letală), moartea are loc în primele ore de intoxicaţie. În cazul în care se efectuează autopsia, se găsesc modificări infamatoare şi necrotice în mucoasa gastrointestinală, de-a lungul tubului digestiv (ulcere profunde ce ajung până la tunica musculară în esofag sau chiar la cea seroasă în stomac). Disfuncţiile în activitatea TGI se prezintă sub formă de greaţă, vomă, diaree. În cazul intoxicaţiilor neletale, recuperarea este lentă.

Manifestările resorbtive

În cazul leziunilor grave cu levizita, pe lângă manifestările locale, indiferent de locul nimeririi toxicului, se dezvoltă şi manifestări determinate de acţiunea resorbtivă. Animalele otrăvite experimental refuzau să consume nutreţuri, reflexele fiind abolite. Starea de represiune persistă pe toată perioada de intoxicaţie. Înainte de moarte, animalele nu reacţionează la stimulări dureroase, reflexul cornean se păstrează până în momentul decesului.

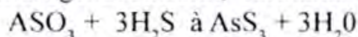
Levizita, ca şi alte legături ale arseniului trivalent, este un toxic vascular. Caracteristica intoxicaţiei cu levizită este scăderea TA, care la animalele experimentale poate ajunge la zero. Scăderea TA se poate determina şi în intoxicaţiile uşoare, însă aceasta se normalizează peste o perioadă de timp. Apar, de asemenea, tulburări cardiace, care se manifestă prin scăderea sau creşterea frecvenţei activităţii cardiace. Levizita determină creşterea permeabilităţii (arteriolelor şi capilarelor). Sub acţiunea toxicului, o parte din lichidul sanguin extravazează în spaţiile seroase şi intracelulare. Se dezvoltă edemul pulmonar, hidrotorax, hidropericard. În cazurile intoxicaţiilor grave au loc dereglări mai accentuate ale permiabilităţii vasculare, care se manifestă atât de evident, încât provoacă hemoragii în organele interne (plămâni, rinichi, cord etc.), mai întâi punctiforme, iar mai târziu masive. Creşte vâscozitatea sanguină. Odată cu creşterea vâscozităţii sângelui,

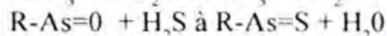
se mărește și rata decesului. După pătrunderea în sânge a toxicului apar următoarele modificări: crește numărul de eritrocite, hemoglobina, peste 4–6 ore, aceste modificări ajung la maxim. În perioada inţială se dezvoltă leucocitoza, care în cazuri grave se poate solda cu leucopenie. Dezvoltarea leucopeniei vădite, limfo- și eozinopeniei este un pronostic nefavorabil.

Modificările din sânge sunt determinate de doza toxicului și intensitatea procesului inflamator la locul de acțiune. În timpul intoxicației apar un șir de manifestări: pierderea în greutate, dispariția poftei de mâncare, apariția adinamiei, ceea ce determină afectarea metabolismului. Cel mai des este afectat metabolismul glucidic, ca urmare se formează cantități mari de acid lactic în sânge și apare acidoza metabolică. Dereglarea metabolismului lipidic este reprezentat prin hipocolesteronemie. Se produc și modificări ale metabolismului proteic, care apar mai târziu, la a 3–10-a zi și sunt manifestate prin creșterea proteinelor denaturate, a azotului total și a azotului ureic. La autopsia animalelor se determină modificări degenerative ale organelor parenchimatoase (distrofie lipidică, necroza parenchimului, regenerarea epitelială). Îndeosebi sunt evidente modificările distrofice în celulele nervoase, sub formă de vacuolizări, ratatinări, picnoză a nucleului, carioliză. Astfel, pentru manifestările resorbtive ale levizitei sunt caracteristice leziunile vasculare și modificările degenerative ale celulelor nervoase și ale organelor parenchimatoase.

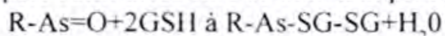
Mecanismul de acțiune toxică a levizitei

În 1925, Fegtliu a menționat că funcția toxică a unui compus al arseniului trivalent, care se soldează cu dereglări ale funcțiilor și chiar moartea celulelor diferitor organe și țesuturi, este condiționată de interacțiunea cu grupele sulfhidrice ale moleculelor biologice. Probabilitatea dezvoltării acestui mecanism depinde de capacitățile arsenitelor de a interacționa *„in vitro"* cu hidrogenul sulfurat, formând sulfiți de arseniu.


$ASO_3 + 3H_2S$ à $AsS_3 + 3H_20$

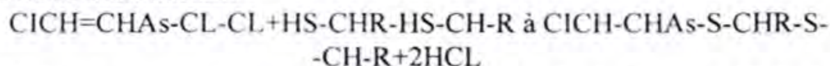

$R\text{-}As{=}0 + H_2S$ à $R\text{-}As{=}S + H_20$

Conform opiniei autorului, ținta principală a acțiunii toxice în celule este glutationul, grupele sulfhidrice care se inhibă în procesul reacției.


$R\text{-}As{=}O{+}2GSH$ à $R\text{-}As\text{-}SG\text{-}SG{+}H_20$

S-a demonstrat că introducerea prealabilă a glutationului protejează animalele de laborator de afectarea cu arsenoxid și arsenit de natriu, nimerite în organism în doze letale. Teoretic, s-a presupus că intoxicațiile cu compușii arseniului pot deregla activitatea tuturor moleculelor, care

conţin grupele SH. Însă la începutul anilor '40 ai sec. al XX-lea, Tomson şi coautorii săi au demonstrat că reacţiile compuşilor arseniului (şi anume a levizitei) cu grupele tiolice au loc pe etape. La interacţiunea arsenitelor cu monotiole se formează legături instabile, care se hidrolizează uşor. La interacţiunea toxicelor cu moleculele în care două grupe tiolice sunt aranjate alături (în poziţie 1,2 sau 1,3), se formează legături ciclice puternice, care nu se hidrolizează.


ClCH=CHAs-CL-CL+HS-CHR-HS-CH-R à ClCH-CHAs-S-CHR-S-
-CH-R+2HCL

A fost înaintată şi ipoteza (Peters, Tompson, Stoken), potrivit căreia acţiunea toxică a diferitor legături ale compuşilor arseniului sunt condiţionate în principiu de reacţia lor cu moleculele grupelor SH, poziţionate alături, în urma cărora se formează structuri ciclice puternice. În particular, toxicul se leagă activ de acidul lipoic–coenzima complexului enzimatic al piruvat-oxidazelor – ce reglează transformarea acidului piruvic în forma activă a acidului acetic (acetil-CoA), care se utilizează de ciclul Krebs. După rezultat, în sânge şi în ţesuturi se acumulează acidul piruvic, care provoacă acidoza metabolică, se blochează ciclul acizilor tricarbonici – se deregleazã procesele metabolice energetice în ţesuturi (în legătură cu aceasta, levizita poate fi considerată un toxic cu acţiune generală). Prin interacţiunea substanţelor ce conţin arseniu cu grupele sulfhidrice poate fi explicată şi acţiunea hipotensivă a acestora. Se consideră că structurile receptorilor oxidului de azot, reglator activ al tonusului vascular, includ în calitate de elemente importante funcţionale grupele SH dependente. La baza acţiunii relaxante a NO asupra vaselor stă capacitatea moleculei de a forma cu grupele SH nitrozotioli instabili (perioada existenţei medii a complexelor în organism este de aproximativ 3–5 sec.). Scăderea tensiunii arteriale care se observă în cazul intoxicării cu levizită, poate fi explicată prin formarea legăturilor relativ rezistente cu grupele SH a receptorilor NO vasculari. Reprezentanta vastă a liganzilor cu afinitate înaltă faţă de compuşii arsenici în organism şi rolul substanţial al acestora în menţinerea homeostaziei stau la baza capacităţii toxicelor de a acţiona practic asupra tuturor organelor şi a sistemelor, iniţiind diferite procese toxice.

Astfel, pot fi explicate nu numai dezvoltările schimbărilor inflamatoronecrotice ale ţesuturilor tegumentelor, mucoasele căilor respiratorii, ochilor, tubului digestiv, provocate în cazul contactului direct cu toxicul, dar şi un şir întreg de dereglări funcţionale ale SNC, ficatului, miocardului etc.,

urmărite la intoxicaţiile cu levizită. Prin capacitatea de a interacţiona cu grupele sulfhidrice ale moleculelor şi complexelor moleculare, care reglează procesele ce stau la baza divizării celulare, poate fi explicată şi acţiunea cancerigenă a compuşilor arseniului. Iată de ce, compuşii arseniului sunt consideraţi cancerigeni pentru om.

Mijloacele de protecţie medicală

Preparatele medicale, utilizate la intoxicaţiile cu substanţe, care conţin arseniu sunt împărţite în 3 grupe:

- preparate pentru decontaminarea arseniului, care nu s-au absorbit în organism, pe suprafaţa pielii, mucoaselor ochilor, în cavitatea tubului digestiv;
- antidoturi curative;
- preparate de terapie simptomatică şi patogenetică.

Mijloacele de decontaminare a levizitei pe piele

La nimerirea toxicului pe piele sau haine, în formă de lichid sau picături, în primele 5–10 min. se face tratarea sanitară parţială cu ajutorul soluţiei universale de decontaminare din coleta individuală antichimică. Mai pot fi folosite şi alte substanţe, care pot decontamina toxicul prin reacţiile de oxidare, clorurare sau hidroliză. La baza proceselor de decontaminare a compuşilor arsenici cu aceste soluţii stă transformarea arseniului trivalent, care intră în componenţa levizitei în arseniu pentavalent şi scăderea prin aceasta a toxicităţii compuşilor formaţi. În calitate de oxidanţi pot fi folosite: sol. Monocloramină (5%) şi permanganat de potasiu (5%), acid acetic (5%), iod (5–10%.). Pentru reducerea afectării pielii cu levizită se mai folosesc unguente complexone din grupul ditiolilor: 2–3 dimercaptopropanol (3,5%) sau (5%) cu denumirea de dicaptol sau unguent de unitiol (30%). În cazul lezării ochilor se efectuează spălarea cu apă sau cu sol. Cloramină (0,25%) şi timp de 1– 2 min. se poate introduce în sacul conjuctival unguent de unitiol (30%), după care ochiul se spală. În caz de afectare a mucoaselor căilor respiratorii se fac spălături ale mucoaselor cu soluţie (0,05%) permanganat de potasiu, cloramină (0,25% – 1%). În cazul ingestiei toxicului cu apă sau alimente contaminate se fac spălaturi gastrice şi esofagiene cu soluţie de permanganat de potasiu (0,05%). După aceasta se recomandă administrarea soluţiei de unitiol (5%) 5 ml, *per os*.

Antidoturile specifice ale levizitei

Încă la începutul secolului XX, Fegtliu a stabilit rolul protector al glutationului împotriva acţiunii toxice a arsenoxidei şi arsenitului de natriu.

Mai târziu a fost demonstrat că şi alţi compuşi, care conţin o singură grupă sulfhidrică (monotioli): cistina, cisteina, acetilcisteina, tioetilenglicolul, tiogluconatul de sodiu, acidul tiomalon etc. au proprietăţi de protecţie. Cu toate acestea, se atestă activitatea minimă a monotiolilor în tratamentul intoxicaţiilor cu arseniu, îndeosebi cu levizita. În lucrările lui Stoken şi Tompson este demonstrat că eficacitatea terapiei antidotice poate fi mărită, folosind legături ditiolice (substanţe care formează complexe ciclice puternice cu arseniul). Dintre preparatele de acest tip, o eficacitate deosebită o are 2,3-dimercatopropanol, sintetizat în Marea Britanie, în 1941 şi care a intrat în practica medicală cu denumirea de *antilevizită britanică* (BAL). Sub acţiunea BAL, viteza de eliminare a arseniului din organismul intoxicat cu urina se măreşte de 5–10 ori, îndeosebi în prima zi de acţiune a toxicului.

Conform datelor acestora, efectul terapeutic al BAL în intoxicaţia cu levizită şi alţi compuşi ai arseniului este determinat de capacitatea lui de a reacţiona nu numai cu toxicul liber circulant în sânge (antagonism chimic), dar şi cu arseniul, care se poate lega cu grupele sulfhidrice în ţesuturi. Drept consecinţă, BAL nu numai preîntâmpină acţiunea toxică asupra biomoleculelor, dar şi restabileşte activitatea lor fiziologică (antagonism biochimic).

2,3 dimercaptopropanol este un lichid uleios, incolor, cu miros mircaptan. În apă se dizolvă greu (până la 6%), dar în solvenţii organici–uşor. În scop practic se recomandă administrarea în formă de soluţie uleioasă (5–10%), i/m, câte 2–3 mg/kg. Unele particularităţi ale 2,3-dimercaptopropanolului micşorează eficacitatea acestuia ca protector medical. Acestea sunt: toxicitatea înaltă (doza letală pentru şobolani – aproximativ 200 mg/kg; doza insuportabilă pentru om, care provoacă greaţă, vomă, ameţeli este de circa 5 mg/kg), insolubilitatea în apă şi imposibilitatea de al administra intravenos. În prezent, în literatură se cunosc mai multe descrieri despre legăturile tiolice studiate în calitate de antidoturi ale arseniului: ditioetilenglicol, 2,3-eterul dimercaptopropil, 2,3-dimercaptopropil glicozid, 2,3-dimercaptopropilamin, dimercaptosuccinat etc. Doar câteva dintre ele sunt utilizate în clinica practică (dimercaptopropanol, unitiol, dimercaptosuccinat, d-penicilamin). A. I. Cerchesom şi coautorii săi au elaborat antidotul 2,3-dimercaptopropansulfonat de Na (unitiol), preparat care intră în grupa ditiolilor. Această substanţă este uşor solubilă în apă. Spectrul terapeutic de acţiune este de 1:20. Unitiolul, ca şi BAL, interacţionează în sânge şi ţesuturile intoxicate cu levizită liberă.

Complexul levizită-unitiol, numit *tioarsenit* este pentru toxic uşor solubil în apă, repede se elimină din organism cu urina. Sub influenţa unitiolului, în intoxicaţii se stabilizează starea sistemului cardiovascular şi a sistemului sanguin, se restabileşte tensiunea arterială, de regulă colapsul nu apare, iar vâscozitatea sângelui rămâne în limite normale. Se restabilesc indicii biochimici. Cele mai bune rezultate se observă prin administrarea substanţei în primele 0,5–1 oră după intoxicarea cu arseniu. Însă administrarea unitiolului şi peste 4–6 ore după intoxicaţie ameliorează starea animalelor experimentale intoxicate cu doze absolut letale. Unitiolul se eliberează în ampule de 5 ml (5%). După administrare, unitiolul poate fi depistat în sânge peste 5 ore. În intoxicaţiile cu compuşii arseniului, preparatul se administrează subcutan sau intramuscular, conform schemei: în prima zi – o ampulă de 4–6 ori, cu interval de 4–6 ore; în a 2–3-a zi – o ampulă de 2–3 ori, cu interval de 8–12 ore; în următoarele 4–5 zile – câte o ampulă pe zi. La preparatele destul de efective se referă şi dimercaptosuccinatul. În intoxicaţiile acute cu compuşii arseniului, substanţa s-a dovedit a fi eficientă. Preparatul este mai puţin toxic decât BAL. D-penicilamina (grupa monotiolilor) formează legături mai puţin trainice cu metalele decât ditiolii, însă spre deosebire de ditioli, aceasta se reabsoarbe bine din tractul gastrointestinal, de aceea poate fi administrată *per os*.

Substanţele toxice modificatoare ale schimbului plastic

La grupul substanţelor otrăvitoare cu acţiune citotoxică se referă şi toxicele modificatoare ale schimbului plastic. Reprezentanţii acestui grup de toxice sunt hidrocarburile aromatice polihalogenate (dioxine, dibenzofurane, bifenile), printre care, cea mai mare activitate biologică o are dioxina şi analogii săi. Probabilitatea afectării acute cu hidrocarburile aromatice polihalogenate în timpul conflictelor militare, toxicitatea înaltă a acestora, persistenţa în mediul ambiant, capacitatea de cumulare materială îndelungată, precum şi particularităţile dezvoltării procesului toxic descriu acţiunea toxică înaltă a acestor legături, de aceea ele sunt considerate substanţe foarte periculoase, care merită o deosebită atenţie din partea specialiştilor militari. Din punctul de vedere al toxicologiei militare, cele mai periculoase substanţe din grupul hidrocarburilor aromatice polihalogenate sunt dioxinele halogenate.

Dioxinele

Aceste toxice se pot forma prin interacţiunea clorului cu hidrocarburile aromatice în mediul oxigenat, în special, prin clorinarea apei potabile.

La alte surse de substanţe din mediul ambiant se atribuie: descompunerea termică a diferitor substanţe chimice, arderea depunerilor din apele epurate şi a altor reziduuri, industria metalurgică şi de prelucrare a metalelor, a gazelor de eşapament, incendierea aparatelor, incendierea pădurilor, precum şi producerea şi folosirea pe larg a unor tipuri de pesticide, în primul rând a derivaţilor halogenaţi de acid fenoxiacetat. Aceste substanţe rezultă din procesele de combustie, cum ar fi: arderea deşeurilor menajere sau a combustiilor (lemn, cărbune, petrol). Fumul de ţigară conţine şi el dioxine. Toxicul poate rezulta şi din procesul de înălbire a hârtiei prin clorinare, dar şi din alte procese industriale. Cercetările realizate până acum au demonstrat că dioxina provenită din surse antropologice au o cantitate mai mare decât cea din sursele naturale. Eliberarea dioxinelor în aer permite transportul lor la distanţe mari. De aceea, aceste substanţe se găsesc oriunde în lume.

Diferite structuri chimice ale dioxinei se determină prin tipul halogenului (clor sau brom), numărul de atomi în moleculă şi capacitatea lor izomerică (poziţia halogenilor în moloculă). La momentul actual, există câteva zeci de familii ale acestor toxice, iar numărul total este mai mare de o mie.

2,3,7,8-Tetraclordibenzo-para-dioxina este cel mai toxic reprezentant al grupului. Substanţa, în cantităţi enorme, se formează ca produs secundar în urma sintezei 2,4,5-triclorfenoxiacetatului şi triclorfenolului.

Primele date despre toxicitatea înaltă a TCPD au apărut în 1957. În a doua jumătate a secolului XX, la întreprinderile de producere a fenolilor halogenizaţi, care au dus la contaminarea mediului înconjurător cu 2,3,7,8- TCPD şi cu alte substanţe toxice au fost înregistrate mai mult de 200 de accidente. În ultimii '40 de ani, în urma accidentelor la astfel de întreprinderi au suferit aproximativ 1500 de oameni. Activitatea biologică neobişnuită a dioxinei s-a afirmat în urma analizei epidemiologice retrospective a accidentelor chimice. La începutul anilor '70 ai sec. XX, interesul faţă de această substanţă s-a mărit esenţial în legătură cu înrăutăţirea sănătăţii populaţiei din unele regiuni ale Vietnamului de Sud, precum şi a militarilor americani, care au participat la campanile militare împotriva armatei vietnameze. În timpul acestui război, armata americană a aplicat în calitate de receptură defoliantă „amestecul oranj". Componentul principal al acestei recepturi era acidul 2,4,5-triclorfenoxiacetat, iar în calitate de adaos a fost dioxina. În timpul luptelor, americanii şi aliaţii săi au aplicat nu mai puţin de 100 de mii tone de ierbicide militare. Astfel, mediul ambiant a fost contaminat cu 200–500 kg de dioxină.

Proprietățile fizico-chimice. Toxicitatea dioxinelor

2,3,7,8,-TCPD reprezintă o substanță cristaloidă cu masa moleculară aproximav de 320 Da; temperatura de fierbere – 350°C. Se dizolvă bine în solvenții organici, îndeosebi în tetraclorbenzol. Este insolubilă în apă. Posedă o liposolubilitate bună. Capacitatea de evaporare a acesteia este mică. Substanța se caracterizează prin stabilitate înaltă, se cumulează în sol, în apă, în obiectele din mediu, în plantele vegetale, în organismul animalelor și se transmite la om prin lanțul alimentar. În mediul extern, dioxina se absoarbe prin particulele organice, particulele de praf și aerosol, se răspândește de curenții de aer și ajunge în ecosistemul acvatic. În depunerile de pe fundul apelor necirculante, toxicul poate să se păstreze zeci de ani. În sol este posibilă degradarea lentă a microorganismelor. Perioada de semieliminare în sol este de 1–1,5 ani. După alte date, această perioadă este mai mare și depinde de regiunea climaterică, geografică și de sol. Din punctul de vedere al pericolului pentru ecosistem, toxicul este atribuit grupului „superecotoxicelor". După datele experimentale a fost determinată toxicitatea 2,3,7,8-tetraclordi benzo-para-dioxinei pentru diferite tipuri de animale.

Tabelul 46

Toxicitatea dioxinei pentru diferite tipuri de animale la introducerea intraperitoneală

Tipil animalului	LD_{50} (mkg/kg)
Șobolan	22–45
Șoarece	114–280
Broască/bou	500
Maimuță	Mai mică de 70
Câine	Mai mică de 300
Iepure	115–275

După toxicitatea TCPD pentru om, ea este asemănătoare cu cea pentru primate.

Toxicocinetica

Căile principale de pătrundere a dioxinei în organism sunt: ingestia cu alimentele contaminate și inhalarea în formă de aerosol. După pătrunderea toxicului în sânge, substanța se distribuie în țesuturi și organe. Cea mai mare parte a toxicului se cumulează în țesuturi bogate în lipide și, îndeosebi, în țesutul adipos. Chiar și după 15 ani de la finisarea războiului toxic, conținutul TCPD în țesutul subcutan al locuitorilor din Vietnam era de 3–4

ori mai mare decât la europeni şi americani. Substanţa încet se metabolizează în organism, în special în ficat şi rinichi, cu participarea oxidazelor cu funcţie mixtă (citocrom P450 dependente). Dioxina totodată este şi una dintre substanţele cu proprietăţi mari de inducţie a enzimelor microzomiale (oxidazelor cu funcţie mixtă citocrom P450 dependente). Cu această proprietate a substanţelor se leagă mecanismul ei de acţiune toxică asupra organismului. S-a stabilit exact că timpul de înjumătăţire a 2,3,7,8-TCPD la om este de 2120 de zile (după alte date – 5–7 ani); la şobolani – 30 de zile; la maimuţe – 455 de zile.

Principalele manifestări ale intoxicaţiei acute

Efectele dioxinei se manifestă cu mult mai târziu. Moartea animalelor (chiar şi a şobolanilor) survine după 3 şi mai multe săptămâni de la introducerea toxicului în cavitatea peritoneală în doze letale. Animalele mai mari pier mai târziu decât cele mai mici. În tabloul clinic al afecţiunii letale, mai întâi predomină simptomele intoxicaţiei generale (pierderea masei corporale, anorexia, inhibiţia generală, adinamia, eozinopenia, limfopenia, leucocitoza cu deviere spre stânga). Mai târziu se urmăresc simptomele modificărilor organospecifice (afectarea ficatului, a ţesuturilor sistemelor imunocompetente), manifestările sindromului pancitopenic. Are loc edemaţierea ţesuturilor, mai întâi a ţesutului subcutan, lichidul se acumulează în jurul ochilor, pe urmă edemele se răspândesc pe faţă, gât şi pe corp. Sunt caracteristice edemele grave terminale, localizate subcutan, însă lichidul se poate determina şi în cavităţile toracice, abdominale, în pericard. Uneori poate fi determinat edemul pulmonar moderat.

În intoxicaţiile acute neletale cu dioxina, procesul toxic devine lent, durează luni, uneori chiar şi ani. Manifestările intoxicaţiei se caracterizează prin dereglări metabolice, modificări patologice ectodermale şi endodermale ale ţesuturilor (ale epiteliului tractului digestiv şi ale ficatului, ale pielii), atrofia ţesutului limfatic, dereglări ale funcţiei sistemului nervos şi endocrin (ale pancreasului, ale glandei tiroide, ale gonadelor).

În perioada maladiei, intoxicaţii pierd în greutate până la 1/3 din masa corporală. Aceasta este cauzată de anorexia exprimată, reducerea bruscă a consumului de apă.

În cazul intoxicaţiilor de grad uşor, la oameni, primele manifestări sunt transformarea glandelor sebacee în formaţiuni numite „cloracne". Deseori, acestea sunt unicele echivalente ale acţiunii toxice a dioxinei. La început, pe partea inferioară a feţei şi a porţiunii periorbitale a pielii, precum şi

pe partea lipsită de păr de lângă pavilionul urechii apar erupții cu dimensiuni mici, însoțite de prurit (la afectații din Vietnam, aceste schimbări se urmăreau timp de 6 luni de la afectare). După care rădăcinile părului se dilată și conținutul lor se înnegrește. Pielea nasului și a bărbiei, de obicei, rămâne neafectată. Apariția cloracnelor pe pielea de pe obraji, frunte, gât, genitale, umeri, piept, spate, demonstrează o afectare mai gravă. Procesul poate dura mult timp, îndeosebi la intoxicațiile acute și subacute. Așadar, durata minimă de persistență a cloracnelor este de 10 ani. După 15–20 de ani de la afectare, semnele de cloracne active sau în formă de cicatricii reziduale se depistează aproape la un sfert dintre oamenii, care au avut cloracne în primul an.

Una dintre cauzele dezvoltării efectului se consideră dereglările profunde ale metabolismului lipidic și ale substanțelor liposolubile la intoxicați, îndeosebi ale vitaminei A. Pe lângă cloracne se mai depistează metaplazia cheratocitelor, îngroșarea pielii, hipercheratoza tălpilor și a palmelor, hipoplazia și deformarea unghiilor, căderea părului și a genelor. Se dezvoltă blefarita rezistentă.

O manifestare semnificativă a intoxicației este afectarea ficatului: distrofia lipidică, necroză centrolobulară, proliferarea epiteliului căilor biliare. Efectuând investigațiile de laborator s-a depistat activitatea micșorată a ATP hepatocitare, care denotă afectarea membranelor hepatocitelor. Se dereglează metabolismul vitaminelor liposolubile, metabolismul porfirinic, se dezvoltă hiperbilirubinemia.

Este caracteristică imunotoxicitatea dioxinei. La adulți, numărul limfocitelor în sângele periferic se modifică foarte puțin, în schimb scade brusc conținutul α-, β- γ-globulinelor, reacțiile celulelor imune fiind suprimate.

Dereglările sistemului nervos central se manifestă prin depresie profundă. Afectatul devine asteniziat, hipodinamic. Sunt caracteristice somnolența, cefaleea, amnezia. Sunt posibile încercări de suicid.

Una dintre particularitățile nedorite ale acțiunii toxice a dioxinei este dezvoltarea întârziată a manifestărilor clinice, când simptomele de afectare apar doar după un an și mai mult de la nimerirea toxicului în organism.

Dioxina posedă efecte teratogene și embriotoxice. În Sudul Vietnamului, în locurile contaminate, avorturile spontane sunt de 2,2–2,9 ori mai frecvente, iar viciile la nou-născuți – de 12,7 ori.

Specialiștii din Organizația Internațională de Cercetare a Cancerului includ dioxina în grupul de substanțe foarte cancerigene pentru om.

Mecanismul de acţiune toxică a dioxinei

Mecanismul de acţiune toxică a dioxinei, după concepţiile actuale, depinde de capacitatea de inducţie puternică a enzimelor microzomale ale reticului endoplasmatic neted al ficatului, pulmonilor, pielii şi altor organe, care intră în metabolismul xenobioticelor şi a unor substanţe endogene (în particular, a monooxigenazelor). Doza eficientă a toxicului pentru inducţia acestor enzime este 1 mkg/ kg din masa corporală, pe când alte xenobiotice pot efectua acest proces doar la doza mai mare de 10 mkg/kg. Inducţia activităţii presupune sintetizarea suplimentară a unor enzime (proteine) în ţesuturi de „novo".

Ţinând cont de faptul că blocantele sintetizării acizilor DRN (hidroxiureia) nu împiedică inducţia acestor enzime de către dioxină, iar inhibitorii sintetizării ARN-ului (actinomicina D) şi a proteinei (puromicina, cicloheximida) blochează procesul, rezultă că fenomenul inducţiei se realizează la nivelul transcripţiei genetice celulare. Conform concepţiilor actuale existente, mecanismul de acţiune al dioxinei constă în interacţiunea toxicului cu grupele citozolice ale proteinelor-reglatoare ale activităţii genelor, care răspund de sintetizarea enzimelor microzomiale. La pătrunderea toxicului în organism, apoi în celulele ficatului, rinichilor etc., ei formează în citoplasmă complexe cu proteinele-reglatoare, care migrează în nucleu, unde interacţionează cu ADN-ul, provocând depresia genelor reglante şi astfel activează sintetizarea unor enzime. S-a stabilit că sintetizarea hidroxilazei hidrocarburilor aromatice în hepatocitele şoarecilor, sensibile la hidrocarburi aromatice, se reglează prin gena dominantă numită (Ah), localizată în Ah-locusul genomului şi poate fi amplificată la pătrunderea în nucleu a complexului format în citoplasmă din dioxină şi o proteină anumită. Această proteină citozolică reglatoare a genei a primit denumirea de *proteină Ah receptorică*. Inducţia provocată de dioxină nu este susţinută de proliferarea pronunţată a reticului endoplasmatic neted, însă activitatea monooxigenazelor P450-dependente, a transferazelor, a hidrolazelor şi a altor enzime creşte semnificativ. Ţinând cont de faptul că dioxina mult timp persistă în organism, se urmăreşte inducţia enzimatică microzomală persistentă. Au loc schimbări semnificative nu numai a vitezei, dar şi a caracterului de biotransformare a diferitor substanţe heterogene, nimerite în organism şi a unui şir de substanţe biologic active endogene (mai întâi a celor lipofile), care se metabolizează prin implicarea acestor grupe de enzime. În particular, metabolismul steroizilor, al porfirinei şi al carotinoidelor,

la numărul căror se referă mulţi hormoni, cofermenţi, vitamine şi elemente structurale ale celulelor se modifică semnificativ.

Activarea persistent de către dioxină a biotransformărilor unor xenobiotice, care au nimerit în organism cu apa, produsele alimentare, cu aerul inspirat, poate duce la formarea metaboliţilor intermediari şi la afectarea secundară a diferitor organe şi ţesuturi. Modificarea metabolismului steroizilor (androgenilor, estrogenilor, steroizilor anabolici, corticosteroizilor), porfirinelor (grupelor prostetice ale hemproteinelor, citocromilor, Vit. B_{12} etc.), carotinoizilor (vitaminelor din grupul „A"), după cum se cunoaşte, este susţinută de dereglările metabolice pronunţate. Ambele procese se manifestă printr-un tablou clinic al unui proces cu evoluţie lentă.

Măsurile de protecţie medicală

Măsurile sanitaro-igienice speciale:

- utilizarea mijloacelor tehnice individuale de protecţie (mijloace de protecţie a căilor respiratorii, mijloace de protecţie a pielii) în zona de contaminare chimică;
- participarea serviciului medical în efectuarea cercetărilor chimice în raionul dislocării trupelor armate, expertiza apei şi a produselor alimentare la contaminarea cu substanţe toxice;
- interzicerea consumului apei şi a produselor alimentare din surse necontrolate;
- instruirea efectivului privind regulile de comportare în locurile contaminate.

Măsuri speciale medicale de profilaxie

- efectuarea tratării sanitare la etapele de evacuare medicală.

Măsuri speciale curative:

- depistarea la timp a afectaţilor;
- pregătirea şi efectuarea evacuării afectaţilor.

Mijloace medicale de protecţie

Momentul de contact al toxicului cu organismul este insensibil, iar primele semne de intoxicaţie apar târziu şi în asemenea condiţii, măsurile de detoxifiere a organismului şi alte măsuri de terapie specifică nu pot fi efectuate la timp. Lipsesc antidoturile specifice. Deci, sarcina principală a serviciului medical, în cazurile de apariţie a semnelor clinice de intoxicaţie cu dioxină la militari, este de a organiza o supraveghere medicală strictă a stării sănătăţii întregului contingent al unităţii, de a depista persoanele cu semne clinice de intoxicaţie şi de a le spitaliza la timp.

În intoxicaţia cu dioxină, în mare măsură, se vor aplica măsurile curative simptomatice.

SUBSTANŢELE TOXICE CU ACŢIUNE IRITANTĂ

Generalităţi

Din acest grup de substanţe otrăvitoare fac parte toxicele care au capacitatea de a acţiona selectiv asupra receptorilor mucoaselor ochilor şi ale căilor respiratorii superioare. O particularitate caracteristică pentru aceste toxice este capacitatea lor de a provoca acţiune iritantă asupra ţesuturilor în concentraţii mici, care pot iniţia acte reflectorii manifestate prin diferite simptome clinice.

În funcţie de simptomele de afectare de bază, substanţele iritante, de obicei, se divizează în două grupe:

1) lacrimogene (care irită preponderent mucoasele ochilor);

2) sternale (care irită preponderent mucoasele căilor respiratorii superioare).

Trebuie de menţionat faptul că această clasificare este mult condiţionată, îndeosebi după apariţia substanţelor toxice CS şi CR, care, în funcţie de structura chimică, de concentraţia de acţiune şi de doza toxică se pot referi atât la prima grupă, cât şi la a doua. În zilele de azi, toate aceste toxice sunt întrunite, de obicei, într-o grupă şi sunt numite *toxice iritante*. Însă ţinând cont de faptul că există unele particularităţi în acţiunea diferitor substanţe ale grupei şi clasificarea sus-numită se întâlneşte des în literatura periodică de specialitate, ne vom referi la ea şi noi. Pentru acest grup de substanţe nu este caracteristică o acţiune letală şi este posibilă doar în caz de pătrundere în organism în doze foarte mari, care depăşesc de zeci şi sute de ori dozele minime şi suficiente de acţiune iritantă.

Destinaţia de bază de aplicare a acestor toxice constă în forţarea efectivului trupelor inamice să se ascundă sub acoperiri sau în adăposturi sau să acţioneze folosind mijloacele individuale de protecţie (de a istovi trupele fizic şi psihic, de a reduce capacitatea lor de manevră, de a îngreuna dirijarea lor şi de a reduce capacitatea lor de luptă). În Primul Război Mondial, în calitate de armă chimică au fost aplicate 45 de substanţe toxice, dintre ele, 18 erau substanţe cu acţiune letală (14 pulmonotoxice şi 4 dermatoresorbtive), iar 27 – cu acţiune iritantă. În timpul acţiunilor de luptă din Vietnam, în anii '60, trupele americane au aplicat pe larg substanţa cu ac-

ţiune iritantă CS. În unele ţări, iritantele se utilizează ca „gaze de poliţie" (CS şi CR). Deseori, în literatura de domeniu se discută întrebarea, dacă iritantele pot fi incluse în grupa substanţelor otrăvitoare de luptă sau dacă sunt acestea mijloace de luptă cu dezordinile publice, care pot fi aplicate pe timp paşnic împotriva populaţiei propriei ţări. Răspunsul la această întrebare se dă în următorul tabel.

Tabelul 47

Destinaţia substanţelor toxice cu acţiune iritantă în corespundere cu scopurile, mijloacele şi condiţiile de aplicare

Criteriile şi semnele aplicării iritantelor	Denumirea iritantului			
	Componentele armei chimice	Mijloacele de luptă cu dezordinile publice şi cu teroriştii	Mijloacele de instruire	Mijloacele de protecţie individuală
Scopul aplicării	Afectarea în masă a forţelor vitale ale inamicului în acţiunile de luptă	Lupta cu dezordinile publice şi cu teroriştii	Instruirea efectivului trupelor privind regulile de folosire a mijloacelor de protecţie individuală	Protecţia de agresiunea huliganilor, banditilor şi teroriştilor
Mijloacele de aplicare	Obuze, fugase, mine, grenade şi alte mijloace de aplicare a armei chimice	Mijloace reduse în dimensiuni, generatoare	Lumânări fumigene, alte materiale îmbibate cu clorpicrină	Balonaşe umplute cu iritante pentru protecţia individuală
Condiţii de aplicare	În locuri deschise, în tranşee, adăposturi etc. în condiţii de luptă	Străzi, încăperi închise, comunicaţii subterane (în cazurile teroriştilor)	Corturi, încăperi de gazare pentru controlul mijloacelor de protecţie individuală	La distanţa de 0,5 m de la faţa agresorului

continuare

Iritante care au fost aplicate în război	Mai mult de 10 substanțe și mixturi aplicate în câmpurile de luptă în Primul Război Mondial, CS (în Vietnam)	HAF, CS și altele	Clorpicrina, HAF, CS	HAF, capsacina, CS
Cantitatea	Zeci de kilograme	Zeci de grame	Grame de clorpicrină	A zecea parte dintr-un gram
Concentrațiile	Insuportabile	De iritare (de prag), insuportabile	De iritare (de prag)	De iritare (de prag), insuportabile
În corespundere cu convenția internațională	Nu corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde

Deci, aplicarea iritantelor în campanie ca componente ale armei chimice este posibilă. În lupta cu dezordinile publice pe străzile orașelor, serviciile de menținere a ordinii pot aplica toxice iritante, însă în cantități cu mult mai mici în comparație cu cele aplicate în condiții de campanie. În aceste cazuri, se împușcă cu cartușe chimice sau se folosesc structuri spumoase cu ajutorul aruncătorului de apă. Aplicarea iritantelor în scopul de luptă cu dezordinile în masă nu contrazice Convenției privind interzicerea și nimicirea armei chimice. Particularitatea caracteristică a iritantelor este aceea că concentrațiile de prag iritative sunt de un ordin mai mic decât cele insuportabile sau letale.

Pe parcursul studierii mecanismului de acțiune, au fost determinate unele legități privind dependența dintre structura, capacitatea de reacționare, proprietățile fizico-chimice și activitatea fiziologică a diferitor substanțe iritante. În următorul tabel sunt arătate datele, care ilustrează legitățile de bază ale proprietăților alchilelor, haloidacetonelor, haloidacetofenolelor și ale derivaților acestora.

Tabelul 47

Proprietățile alchilelor halogenate, haloidacetofenolelor și ale derivaților acestora

Substanța toxică	Formula chimică	Starea agregantă	Acțiunea asupra organismului
Clormetil	CH_3Cl	Gaz	Depresivă asupra SNC, acțiune hipnotică
Cloroform	$CHCL_3$	Lichid	Iritarea mucoaselor ochilor și mucoaselor căilor respiratorii
Cloretil	CH_3CH^2CL	Gaz	
Propilclorat	$CH_3\ CH_2\ CH_2\ CL$	Lichid	
Propilbromat	$CH_2\ CH_2\ CH_2\ B_r$	—	
Clorpicrină	$CCl_3\ NO_2$	—	
Cloracetonă	$CH_3\ C(O)CH_2Cl$	—	
Bromacetonă	$CH_3C(O)CH_2B_r$	—	
Iodacetona	$CH_3C(O)CH_2I$	—	
Cloracetofenon	$C_6H_5C(O)CH_2Cl$	Solid	Lipsește
Bromacetofenon	$C_6H_5C(O)CH_2B_r$	—	Hipnotică
Brombenzilcianid	$C_6H_5CHB_rCHN$	—	Hipnotică

De regulă, alchilele halogenate au acțiune depresivă la nivelul SNC, iar acțiunea iritantă la acestea este puțin dezvoltată, din cauza mobilității și a capacității de reacționare a haloidului către grupurile nucleofile sensibile ale receptorilor mucoaselor ochilor și căilor respiratorii superioare. Introducerea în poziția-alfa către atomul de carbon, legat covalent cu atomul haloidului, a substituenților electronegativi duce la creșterea capacității de reacționare. Așadar, la substituția atomului de hidrogen în molecula cloroformului cu un nitrogrup, substanța nouă capătă proprietăți iritative (clorpicrina). Introducerea grupului electronegativ carbonil, alături de grupul metilenic, care conține un atom de halogen, duce la apariția proprietăților iritative, caracteristice pentru haloidacetone.

Natura halogenului are o importanță majoră. Astfel, în rândul $Cl\text{-}B_r\text{-}I$, activitatea fiziologică a haloidacetonelor crește, ceea ce corespunde cu cunoștințele despre creșterea proprietăților de alchilare a acestor legături. Schimbarea grupului metilic cu grupul fenilic duce la mărirea mobilității atomului de halogen și la creșterea activității fiziologice, de exemplu, tre-

cerea de la halogenacetone la halogenacetofenone. Paralel se pot urmări un şir de schimbări ale altor proprietăţi ale compuşilor vizaţi. La trecerea de la haloidacetone la haloidacetofenone, creşte lipofilitatea substanţei. Astfel, în caz de afectare cu cloracetofenon, cloracetofenon-99, bromacetofenon-175, coeficientul de distribuire în lichide (ulei de măsline, apă) este egal cu 1. Datorită lipofilităţii pronunţate a lacrimogenelor, iritantele se absorb uşor în stratul superficial al mucoaselor ochilor şi căilor respiratorii superficiale, fapt ce contribuie la penetrarea mai bună în terminaţiile fibrelor sensibile ale biomembranelor mucoaselor ochilor şi la reacţionarea rapidă cu grupurile nucleofile (SH-) ale receptorilor sensibili ai fibrelor nervoase. Aceste substanţe au acţiune reflexogenă puternică.

Trebuie de menţionat faptul că haloidacetofenonele sunt substanţe solide, au acţiune asupra mucoaselor ochilor şi căilor respiratorii superioare în formă de particule de aerosol microdispersat. După părerile unor chimişti şi toxicologi, acesta este un factor important pentru o eficienţă mai mare de acţiune reflexogenă, în comparaţie cu acţiunea vaporilor de toxice. Introducerea substituenţilor electronegativi în inelul fenil în prezenţa multiplelor legături ale substituenţilor laterali, care conţin grupuri pseudohalogenate, de regulă, creează proprietăţi iritative mai active. Drept exemplu poate fi o-clorbenzalimalonodinitrilul (substanţa CS), care are proprietăţi iritative puternice. În zilele de azi, o semnificaţie mai mare printre substanţele iritante o au lacrimogenele CN, CS şi CR (codurile armatei americane).

Multiple substanţe chimice cu proprietăţi iritative sunt utilizate pe larg în diferite domenii ale industriei chimice, printre acestea sunt: halogenii (clor, brom), aldehidele (acroleina), cetonele (acetona), anhidridele etc. Trebuie de luat în consideraţie faptul că aceste toxice, pe lângă capacităţi iritative, în concentraţii mari pot iniţia şi alte procese toxice, ducând în cazurile grave chiar la moartea celor afectaţi. Deci accidentele chimice la aceste întreprinderi vor duce la formarea pierderilor sanitare cauzate de acţiuni de iritare, totodată şi la alte pulmonopatologii.

Deşi se spune că aplicarea corectă a substanţelor iritante asigură formarea unui efect toxic tranzitor, fără efecte grave pentru afectaţi, folosirea acestora devine uneori necontrolată, provocând efecte puţin cunoscute. Dorinţa de a se îndepărta cât mai rapid din focar, deseori, provoacă stări de panică. Există un risc oarecare de intoxicare a personalului medical, care acordă ajutor afectaţilor, fiind în contact cu substanţele de pe hainele şi

tegumentele acestora. Deşi iritantele provoacă iritarea mucoaselor ochilor, căilor respiratorii, o sensibilitate mare la ele o au şi tegumentele, care sunt bogate în terminaţii nervoase, fiind accesibile pentru acţiunea substanţelor toxice. Dacă substanţele iritante nimeresc în tubul digestiv, apar semne de iritare reflexogenă şi din partea stomacului.

Trebuie de menţionat că în afară de substanţele iritante separate, în scopuri de luptă se planifică şi folosirea diferitor recepturi. De exemplu, receptura CNS reprezintă un amestec din: cloracetofenonă, cloroform şi clorpicrină. Acţiunea cumulată a acestor substanţe este însoţită nu doar de un efect iritant, dar şi de procese patologice, cum ar fi: edemul pulmonar toxic.

Proprietăţile fizico-chimice. Toxicitatea

Dintre toxicele iritante, un interes mai mare din punctul de vedere al probabilităţii de a fi aplicate ca componente ale armei chimice reprezintă următoarele toxice: cloracetofenon, adamsita, substanţele CS şi CR.

Cloracetofenonul are denumiri condiţionale: CN (SUA), CAP (Anglia), O-Sals (Germania), grandite (Franţa). Acest toxic a fost obţinut şi studiat în anul 1871 de către G. Grebe (Franţa). În Primul Război Mondial, el a fost propus în SUA pentru a fi folosit în calitate de armă chimică, însă nu a trecut controlul în luptă. Totuşi, în această ţară s-a început producerea toxicului şi acumularea lui în depozitele arsenalelor chimice. În Germania, rezervele cloracetofenonului, în anul 1943, constituiau 7114 tone. În anii '60 ai secolului trecut, trupele armate ale SUA au aplicat această substanţă împotriva forţelor armate ale Vietnamului de Sud.

Toxicul în stare pură reprezintă o substanţă cristalină incoloră, cu miros plăcut de flori de zmeură. Produsul tehnic poate avea culoarea de la galben deschis până la căprui. La temperatura de 20°C, densitatea este 1,321 g/cm^3, iar densitatea vaporilor în aer – 5,3. Solubilitatea în apă, la temperatura 20°C, este de circa 0,1%. Este solubil în mulţi solvenţi. Temperatura de fierbere a CN-ului este 245°C, volatilitatea este 0,11 mg/l, temperatura de difuziune – 59°C. CN poate fi transformat în aerosol, prin metoda de termodistilare din amestecuri pirotehnice. Pentru decontaminarea toxicului, pot fi folosite soluţiile apoase alcoolice de natriu sulfuric. În armata SUA s-au elaborat recepturi în baza CN-ului, care pot fi aplicate în orice condiţii meteo, cu ajutorul agregatelor de dispersare. Recepturile au codul CNB (amestec din 10% CN şi 45% CCl_4, 45% benzen), CNC (ames-

tec din 30% CN şi 70% $CHCl_3$), CNS (amestec din 20% de CN, 38% de PS şi 38% de $CHCl_3$).

În SUA, clorfenarsazinul are denumirea condiţionată şi codul substanţa DM şi adamsită, iar în Germania – azin.

Clorfenarsazinul a fost obţinut în anul 1913 de firma *Baier AG* (Germania). În anul 1918, Adamsom (SUA) a propus substanţa în calitate de armă chimică. Pentru prima dată a fost aplicată ca armă chimică în război de trupele franceze, în anul 1918. La sfârşitul celui de-al Doilea Război Mondial, rezervele de adamsită în Germania constituiau 3700 tone. Toxicul se producea şi în Anglia, Franţa, Italia, Japonia.

Substanţa DM pură reprezintă cristale de culoare galbenă, fără miros, iar produsul tehnic are culoare verzuie. Densitatea toxicului este 1,648 g/cm^3 la temperatura de 20°C, densitatea vaporilor în aer este 9,6. Substanţa practic este insolubilă în apă. Un bun solvent pentru DM este acetona. Temperatura de fierbere a adamsitei este 419°C. Concentraţia maximă a vaporilor în aer la temperatura 20°C este 2.10^{-5} mg/l. Toxicul poate fi decontaminat folosind cloroxidanţi.

O-clorbenzalmalononitrilul are codul şi denumirea condiţionate în SUA şi Anglia –CS, în Franţa – CB şi OCBM.

Substanţa CS a fost obţinută de către B. Corzon şi R. Stauton (SUA) în anul 1928. Problema folosirii ei a fost discutată în SUA şi Anglia în anii '30 ai secolului trecut, când a fost descoperită acţiunea ei de iritare. La începutul anilor '50, în Centrul britanic de cercetare Porton-Daun, au fost elaborate metodologia şi tehnologia de aplicare a substanţei CS, apoi toxicul a fost luat la înarmare de poliţia acestei ţări. În anul 1954, CS a fost luată la înarmare de garda naţională a SUA, iar în anul 1961 – de armata americană. În anul 1962, SUA a început a înzestra armata nord-vietnameză cu acest toxic şi în 1964 s-a început aplicarea lui în războiul cu Vietnamul de Sud. Experienţa de aplicare a acestui toxic în război şi ca armă de poliţie a arătat că toxicul, pe lângă efectul de iritare destul de pronunţat, are şi acţiuni teratogene, de aceea, în anul 1973, a fost scos de la dotare ca gaz de poliţie.

Toxicul CS este o substanţă cristalină, incoloră cu gust specific, asemănător piperului, cu densitatea de 1,04 g/cm^3, densitatea relativă în aer este 6,5. Solubilitatea substanţei CS în apă este de 0,01% la temperatura 30°C, însă se dizolvă uşor în soluţie acidă de sulfit de sodiu.

Buni solvenți pentru CS sunt: benzenul, cloroformul, acetona și dioxanul. Temperatura de fierbere a toxicului este 315°C. Concentrația maximă a vaporilor la temperatura 20°C este 0,00012 mg/l, temperatura de difuziune – 95°C. Decontaminarea substanței toxice are loc folosind soluții apoase alcoolice de alcaline.

Substanța 4-oxazepim are codul și denumirea condiționată în SUA și Anglia de CR. Toxicul a fost obținut pentru prima dată în anul 1962 de către R. Higgintobot și G. Sușițki (Elveția). Acești autori au descoperit și proprietățile iritative ale toxicului. În anii '70 ai secolului trecut, compusul a fost ales în Centrul britanic Porton-Daun, ca gaz de poliție în locul substanței CS, apoi a fost luat la dotare de armata engleză și cea americană. Se aplică, ca și substanța CS, în formă de aerosol dispersat în amestecuri și soluții pirotehnice.

CR este o substanță în formă de praf de culoare galbenă, cu densitatea de circa 1 g/cm^3. Densitatea relativă în aer este 6,7. Toxicul se dizolvă în alcooli, eter. Solubilitatea lui în apă este nesemnificativă și constituie 0,008% la temperatura de 20°C. Temperatura de fierbere este 339°C, concentrația maximă a vaporilor la temperatura 20°C este 0,0012 mg/l, temperatura de difuziune – 72°C. Decontaminarea toxicului poate fi efectuată folosind oxidanți (cloramina, hipermanganatul de potasiu și altele).

O mare parte dintre substanțele iritante, fiind în formă solidă, nedizolvându-se în apă, la temperaturi obișnuite nu se dispersează în aer. De aceea, aplicarea lor pe câmpul de luptă este posibilă doar după transformarea toxicelor în formă de aerosol microdispersat, utilizând metoda de termodistilare, cu ajutorul aparatelor speciale. Astfel se creează condiții de formare a unui nor toxic de aerosoli dispersați. Pentru crearea zonelor imense (cu o suprafață de contaminare de 10 km), se folosesc agregate de dispersare, instalate pe elicoptere, mașini, tancuri, grenade fumigene toxice și alte muniții. În epicentrul zonei de contaminare, concentrația substanțelor poate atinge 2–5 g/m^3.

Pentru a prelungi persistența substanței toxice în focar, se folosesc combinații speciale. Astfel, în Vietnam, armata SUA (anii '70 ai sec. al XX-lea) a folosit două combinații: CS-1 și CS-2.

CS-1 – practic substanță „curată" – a persistat pe teritoriul contaminat aproximativ 2 săptămâni, iar CS-2 – un amestec mai stabil, în care particulele de toxic au fost acoperite cu o peliculă hidrofobă din silicon – a persistat în zona contaminată timp de o lună (В. В. Мясников, 1984).

Unele proprietăţi fizico-chimice şi toxicitatea unor iritante sunt prezentate în tabelul ce urmează.

Tabelul 49

Proprietăţile fizico-chimice şi toxice a unor iritante

Proprietăţile	**Cloracetofenonul (CN)**	**Clor benziliden-malonodinitril (CS)**	**Adamsita**	**Dibenzoxazepina**
Starea de agregare	Solidă	Solidă	Solidă	Solidă
Solubilitatea în apă	$1x10^{-1}$ g/m^3	Lipseşte	5x10-5 g/m^3	Joasă
Miros	Aromat	De piper	Lipseşte	Lipseşte
Concetraţia toxică	15 mg/m^3	5 mg/m^3	5 mg/m^3	0,8 mg/m^3
Toxodoza subletală	0,08 g x min/m^3	0,02 g x min/m^3	0,015 g x min/m^3	0,001 g x min/m^3
Doza letală	85 g x min/m^3	25 g x min/m^3	30 g x min/m^3	-
Acţiune specifică	Lacrimogenă	Lacrimogenă	Sternială	Lacrimogenă
Acţiune asupra pielii	+	++	-	+++

Notă: - acţiunea lipseşte; + acţiune slabă; ++ acţiune moderată; +++ acţiune puternică, dar lipseşte acţiunea de resorbţie prin piele.

Metodele de studiere a mecanismelor de acţiune a substanţelor iritante

În condiţii de laborator, pentru examinarea şi evaluarea efectului iritant al xenobioticelor asupra aparatului vizual se foloseşte testul Draize. Experimentele se efectuează pe animalele de laborator, de preferinţă iepuri albinoşi. Testul constă în introducerea în sacul conjunctival al unui ochi, la mai multe animale, a substanţei cercetate, celălalt ochi servind ca obiect de control. După introducea substanţei în ochi, acesta se închide pentru câteva secunde. Substanţa cercetată ramâne în contact cu organul văzului timp de 24 de ore. După acest timp, ochiul se spală şi se urmăreşte starea lui pe parcursul următoarelor 3 zile. Toxicitatea substanţei se apreciază după gradul afectării corneei, pupilei, ţesutului conjunctival şi anexelor ochiului.

Testul cu fluoresceină se foloseşte pentru descoperirea defectelor ascunse ale corneei. Dereglările cauzate de substanţa studiată se apreciază în puncte, ceea ce permite compararea efectului de afectare al toxicului cu efectele de afectare ale altor substanţe.

Manifestările intoxicaţiei

Manifestările intoxicaţiei, la om, cu diferite substanţe toxice lacrimogene (cloracetofenona) sunt asemănătoare. La acţiunea aerosolului CS asupra omului, cu o mărime a particulelor aproximativ de 1 mkm timp de 60 secunde, la o concentraţie de 0,01–0,04 g/m^3, se dezvoltă o reacţie toxică tranzitorie. Intoxicarea este însoţită de o iritare moderată a ochiului – senzaţie de durere, arsură, blefarospasm în 5–10% de cazuri, fotofobie. Odată cu ieşirea din focarul contaminat, manifestările intoxicaţiei se păstrează timp de 2–4 minute, apoi se diminuează. Într-o intoxicare mai gravă, la manifestările menţionate se alătură simptomele de iritare a căilor respiratorii – senzaţie de arsură în gură, nas, rinoree, salivaţie, presiune toracică, dispnee, tuse. În cazuri mai grave, se asociază: greaţă, vărsături, în cele mai multe cazuri aceste fenomene dispar timp de 10 minute de la ieşirea din focar. Uneori o acţiune de durată scurtă a toxicului este însoţită de cefalee pronunţată, indispoziţie generală, care se pot păstra câteva ore.

CR, în cantităţi minime, provoacă dezvoltarea blefarospasmului, salivaţie abundentă, sindrom dureros. Afectaţii pierd capacitatea de coordonare a acţiunilor timp de 15–20 de min. Obiectiv, se observă injectarea vaselor conjunctivei, edemul pleoapelor. Manifestările intoxicaţiei se pot menţine timp de 2–6 ore de la ieşirea din focar. În cazul concentraţiilor mari ale agenţilor lacrimogeni, se poate dezvolta o reacţie pronunţată a organului de văz – de la edemul conjunctivei până la edemul corneei, cu implicarea în procesul inflamator a tuturor straturilor sale: a epiteliului, stromei, endoteliului, în cele mai grave cazuri urmate de vascularizarea şi formarea unei turbidităţi persistente.

CS şi CR acţionează şi asupra pielii. În cazuri uşoare, efectul se manifestă prin formarea eritemului tranzitor în regiunea feţei şi a gâtului. Umiditatea mărită şi temperatura înaltă ambiantă intensifică permeabilitatea stratului cornos al pielii pentru agenţii chimici, ceea ce potenţează deteriorarea ei. CS, acţionând în doze toxice mai mari de 14 g/min./m^3, poate provoca un eritem persistent şi apariţia pe piele a veziculelor. În cazul contactelor repetate cu agenţii toxici, se poate dezvolta o reacţie alergică eczematoasă.

CR provoacă leziuni ale pielii în concentrații de 20 de ori mai mici decât CS. La contactul substanței cu tegumentele, afectatul are senzații de durere și arsuri, se dezvoltă eriteme. În scurt timp după ieșirea din focar, eritemul dispare, dar se păstrează sensibilitatea înaltă a porțiunii afectate la acțiunea diverșilor factori nefavorabili. Contactul cu apa rece provoacă apariția sindromului de durere.

Expunerea prelungită la substanțe lacrimogene cu concentrație ridicată poate provoca sfârșit letal. Cauza decesului este, de obicei, edemul pulmonar toxic.

La acțiunea substanțelor toxice, care irită preponderent căile respiratorii superioare, simptomele afectării apar mai târziu decât la afectarea cu substanțe lacrimogene. Durata perioadei de latență depinde de concentrația agenților chimici și variază în intervalul de la 4 până la 30 de minute. În caz de conținut înalt al compușilor organici ai arseniului în aerul înconjurător, simptomele vor apărea timp de 30 de secunde. După îndepărtarea afectatului din zona contaminată, manifestările intoxicației continuă să se mărească, atingând un maxim de expresie după 30–60 de min. Și, ulterior, în 2–3 ore, treptat scad. Până la sfârșitul celei de-a doua zi survine vindecarea completă.

În leziunile ușoare, unele dintre primele semne clinice de afectare cu toxice iritante cu acțiune de afectare a căilor respiratorii sunt modificarea frecvenței respirației și schimbarea sensibilității analizatorului olfactiv. Subiectiv, afectații au senzații de arsuri, dureri în nas, gât, în regiunea frontală, în partea superioară a maxilarului, dureri de cap, de stomac, greață. Aceste senzații sunt însoțite de un atac nestăpânit de strănut, tuse, de expectorații abundente de mucus din nas, hipersalivație. În același timp, se urmărește și un efect asupra organului de văz, care este exprimat prin lăcrimare și fotofobie.

În intoxicațiile severe cu adamsită, are loc iritarea mucoaselor căilor respiratorii superioare însoțită de senzații dureroase, vărsături. Afectarea mucoaselor căilor respiratorii duce la o criză de sufocare, însoțită de dureri retrosternale, care sunt atât de insuportabile, încât afectații abia pot să respire. Pe acest fundal poate apărea o agitație psihomotorie, uneori pot fi dereglate funcțiile SNC: motorii (mișcări separate ale unor grupe de mușchi, slăbiciuni în membre) și psihice (depresii, stări soporoase).

Iritările severe ale aparatului respirator pot duce la un bronhospasm pronunțat, oprirea respirației în expir, bradicardie, cu un posibil stop cardiac. Afectarea în profunzime a căilor respiratorii duce la creșterea frecvenței

respirației, însoțite de reducerea amplitudinii actului respirator. Durerile, uneori insuportabile, și alte senzații subiective pronunțate, apărute în urma acțiunii substanțelor iritante asupra tractului respirator, obiectiv pot fi exprimate doar printr-un exudat în mucoasa bucală, laringe, prin hiperemia slabă a cavității nazale. În cazuri foarte grave, se poate dezvolta edemul toxic pulmonar. Semnul apariției acestei complicații este durerea permanentă în cutia toracică timp de 2 ore. O trăsătură caracteristică a substanțelor iritante este capacitatea lor de a sensibiliza organismul. Expunerea repetată este însoțită de creșterea bruscă a sensibilității către aceste substanțe și chiar în concentrații puțin periculoase în aerul înconjurător se formează reacții exprimate. De multe ori se dezvoltă dermatita alergică.

Mecanismul de acțiune și patogenia intoxicațiilor

Structurile nervoase percep, transmit, reflectă acțiunea iritantă asupra tegumentelor. Principala verigă a lanțului de acțiune asupra ochiului, nasului, căilor respiratorii sunt neuronii sensibili ai trigemenului și ai nervului hipoglos. La contactul toxicelor cu tegumentele, prima verigă este reprezentată de terminațiile nervoase ale nervilor spinali segmentari.

Fibrele sensibile, în funcție de diametrul lor și viteza de transmitere a impulsului, se împart în 2 grupe: fibre mielinizate A-alfa și A-beta (cu diametrul 1–20 microni, viteza de transmitere a impulsului de 4–120 m/s) și fibre amielinice C (diametrul de 0,3–1,5 microni, viteza de transmitere a impulsului 2–4 m/s). Cele mai mari căi de conducere (A-alfa și gama) asigură transmiterea impulsului nervos de la mușchi, cu senzația de presiune, atingere, iar cele mici mielinice (A-beta) și amielinice (C) sunt conducătoare ale sensibilității nociceptive și de temperatură (din latina *noceus* – nociv). Apariția efectelor de iritare după contactul cu toxicul cauzal este datorată acțiunii selective asupra fibrelor mai sensibile. În concentrații înalte ale substanței, ea poate acționa și asupra terminațiilor nervoase groase specializate – fibrele A.

De exemplu, o afectare gravă cu adamsită duce la iritarea receptorilor și la crearea unei tensiuni în musculatura netedă a țesutului pulmonar, ce provoacă dereglări ale actului respirator. Specializarea receptorilor care percep senzațiile de iritare și durere în tegumente nu este cunoscută nici până în prezent. Se pare că în piele și mucoase sunt numai fibre nervoase nociceptive împrăștiate.

Există două mecanisme posibile de acțiune a substanțelor chimice asupra terminațiilor nervoase:

1) *direct* (inhibarea de către grupările SH a arseniului structurilor proteice şi a enzimelor ce rezultă în microinflamaţii; acţiunea capsacinei asupra canalelor ionice ale membranelor excitabile, provocarea microhipoxiilor de către radicalii cianici etc.), ceea ce duce la dereglări de metabolism, microhipoxii şi microinflamaţii în fibrele nervoase şi la excitarea lor;

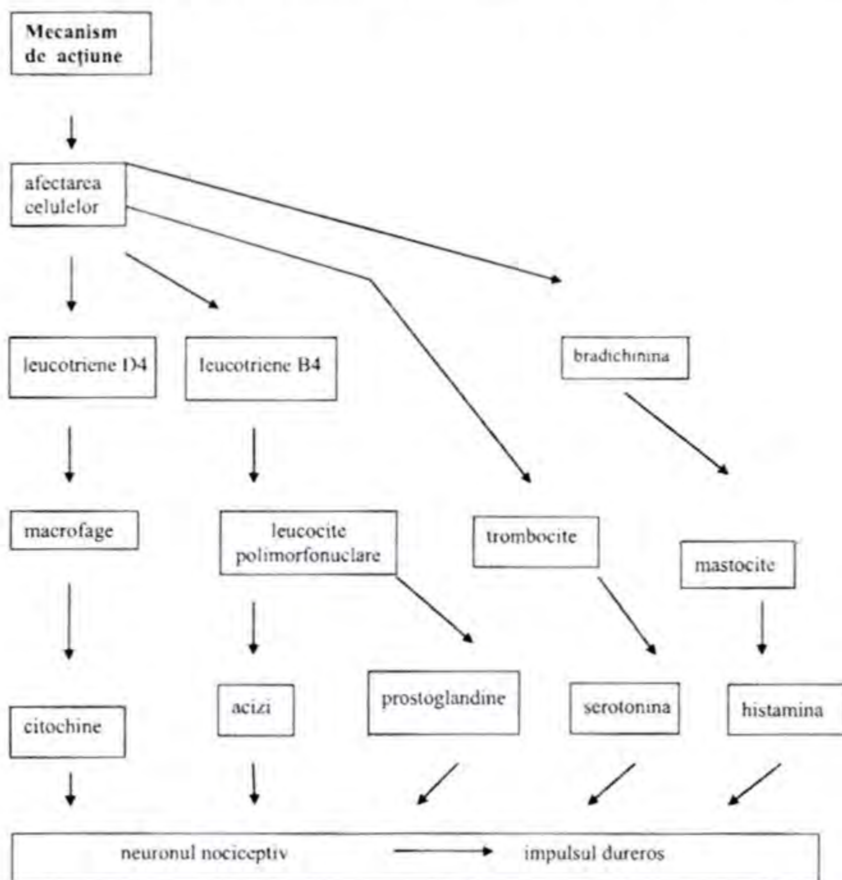
2) *indirect*, prin activarea procesului de acumulare în tegumente a bradichininei, prostaglandinelor, serotoninei şi a altor substanţe biologic active, care excită repetat terminaţiile nervoase nociceptive.

Semnalele percepute de neuronii senzitivi sunt transmise terminaţiilor nervoase din substanţa gelatinoasă şi nucleele senzitive ale măduvei spinării (piele), de la nucleele nervului trigemen şi ale glosofaringianului (ochilor, nazofaringelui, ale tractului respirator) către centrele de prelucrare a informaţiei venite de la periferie.

Potrivit cunoştinţelor existente, emiţătorul de impulsuri nervoase în sinapse este un polipeptid–substanţa P. De aici semnalele, prin sinapsele neuronale, iradiază în nucleele motorii şi vegetative în unele compartimente ale creierului. Excitarea acestor nuclee duce la iniţierea lanţului nervos, responsabil de formarea reflexelor necondiţionate, care stau la baza tabloului clinic de intoxicare cu substanţe toxice iritante – blefarospasm, lacrimaţie, rinoree, salivaţie, mâncărime, tuse, bradicardie, bradipnee.

În anul 1870, Krechimer a descris reflexul, care se formează la iritarea (inclusiv cu substanţe chimice, de ex.: amoniac) căilor respiratorii superioare. Conductorii semnalului sunt nervii olfactivi, trigemen şi glosofaringian. Iritarea terminaţiilor nervoase duce la apariţia neîntârziată a unei reacţii, manifestate prin dispnee, bradicardie, lipotemie, după care are loc creşterea bruscă a tensiunii arteriale. Alen, în anul 1928, a arătat prezenţa acestui reflex la om. Iritarea terminaţiilor nervoase profunde ale căilor respiratorii iniţiază tusea. Apariţia acestui reflex la inhalarea toxicelor la om a fost descrisă de Salem şi Aviado, în anul 1878, iar în anul 1974, Gering şi Breier au descris reflexul care reglează profunzimea şi frecvenţa respiraţiei. Conducător al reflexului este nervul vag. Terminaţiile nervoase din ţesutul pulmonar se excită la întinderea lor. Fluxul impulsurilor nervoase din centrul respirator serveşte ca semnal pentru întreruperea fazei de expiraţie şi iniţierea fazei de inspiraţie. Recesiunea ţesutului pulmonar serveşte ca semnal pentru iniţierea unui nou act de inspiraţie. La excitarea terminaţiilor nervoase, faza inspiraţiei se finalizează mai rapid decât în normă. Aceasta duce la o respiraţie frecventă şi superficială.

Mecanismul de acţiune a substanţelor toxice iritante



Inhalarea substanţelor iritante în concentraţii mari poate duce, la un bronhospasm pronunţat şi persistent, persoanele sensibile. Cauza dezvoltării acestui proces este activarea de către toxice a substanţelor bronhospastice din ţesutul pulmonar. Mastocitele şi leucocitele eliberează histamină, serotonină, ATP, factori de agregare a trombocitelor şi alte substanţe biologic active, care cauzează spasmarea musculaturii netede a bronhiilor.

Axonii neuronilor din substanţa gelatinoasă şi nucleul nervului trigemen, care intră în componenţa tractului spinotalamic, asigură transmiterea

semnalelor în compartimentul lateral al talamusului – centrul prelucrării ulterioare a informației. Talamusul este strâns legat cu structurile extrapiramidale și cu sistemul limbic. Iradierea excitației nervoase din talamus în aceste structuri la o afectare masivă stă la baza dereglărilor motorii și psihice, observate în afectarea cu substanțe toxice iritante.

Prin tractul talamocortical, impulsurile se transmit în zona senzitivă a cortexului cerebral, unde se finalizează procesul de percepere subiectivă a fenomenelor, care inițial au apărut la periferie. Iradierea excitării cortexului cerebral duce la potențarea tuturor tipurilor de reacții generate de structurile cerebrale printr-un flux de impulsații, provocate la excitarea cu substanțe chimice a terminațiilor nervoase.

În afară de structurile care asigură perceperea, transmiterea și reflectarea sensibilității nociceptive (sub forma reflexelor condiționate și necondiționate și a sensibilității subiective), în creier se află un sistem ce inhibă această percepere. Sensibilitatea oamenilor față de substanțele cu acțiune iritantă poate fi evident scăzută prin activarea medicamentoasă a acestui sistem. Sistemul de suprimare a simțului dureros reprezentat de structurile receptoare, sensibile la morfină și la analogii ei (grupa analgezicelor narcotice), localizați pe membrana neuronală, participă la transmiterea impulsului dureros în SNC. Cea mai mare densitate a receptorilor sistemului de inhibiție a nocicepției se găsește în coarnele posterioare ale măduvei spinării, în porțiunea rostroventrală a medulei oblongate, în locusul ceruleus (*induseum griseum*), în nucleele talamusului și hipotalamusului etc. Este curios faptul că aceste localizări sunt, în același timp, și locurile principale de localizare în SNC a centrelor noradrenergice, dopaminergice și serotoninergice.

Antagoniștii endogeni ai acestor receptori sunt o întreagă grupă de neuropeptide, cunoscute ca opiopeptine (uneori folosindu-se termenul de *endorfine* – morfină endogenă). La aceste substanțe, în particular, se referă: metencefalina, leuenefalina (pentapeptide), β-endorfina etc. Opiopeptinele activează opioreceptorii (beta, gama, delta) și astfel suprimă perceperea durerii. Un mare rol în acțiunea antinociceptivă îl joacă μ-, β- receptorii (fiecare tip de receptor are subtipuri). Activarea acestor receptori este însoțită nu doar de analgezie, dar și de un efect euforic, de creșterea tonusului și rigiditatea musculaturii scheletice, inhibiția respirației, ceea ce îngreunează utilizarea agoniștilor opioreceptorilor (ca morfina cu analogii ei) în calitate de protecție medicală. Există substanțe care întrec de 1000 de ori

morfina prin capacitatea de a excita opioreceptorii, de exemplu, derivaţii fenilpiperidinei (fentanil şi sulfentanil) şi ai benzimidazolului (etonitazen, clonitazen). Nu este exclusă posibilitatea folosirii acestor substanţe în scopuri militare.

Remediile de protecţie medicală şi mecanismul de utilizare a lor

Complexul recepturii de aerosoli, numit *antifum* sau *ficilină*, care are capacitatea de a micşora sensibilitatea terminaţiilor nociceptive la acţiunea substanţelor iritante, include aşa preparate ca: cloroform, alcool etilic, eter etilic, în proporţii egale, şi amoniac (5 picături la 100 ml de receptură). Acest preparat se elaborează în fiole a câte 2 ml. La apariţia simptomelor de afectare în focar, fiola trebuie strivită pe o compresă şi apoi introdusă sub cagula măştii antigaz. Inspirarea acestei recepturi ameliorează durerea. În exprimarea pronunţată a manifestărilor iritante se pot folosi ulterior câteva fiole. După ieşirea din zona contaminată, pentru diminuarea manifestărilor iritante, este necesar să se spele ochii şi cavitatea bucală cu apă curată sau cu hidrocarbonat de natriu de 2%.

În caz de sindrom dureros persistent şi alte manifestări iritante, se folosesc alte substanţe farmacologice. Există 3 căi principale de a acţiona asupra procesului patologic:

1) întreruperea impulsaţiei nociceptive în oricare verigă a lanţului de transmitere şi percepere a semnalelor nervoase;

2) activarea sistemelor de inhibiţie a sensibilităţii nociceptive;

3) întreruperea impulsaţiei eferente.

Pentru întreruprea impulsaţiei nociceptive eferente se folosesc anestezice locale (introducerea în ochi a 1% de soluţie de dicaină, 2% novocaină, prelucrarea mucoasei nasului cu novocaină de 1%).

Cu scopul de activare a sistemelor de inhibiţie a sensibilităţii nociceptive în cazuri de afectare gravă, se pot folosi preparate din grupa analgezicelor hipnotice – activatori ai receptorilor opioizi din creier (promedol, omnopon, pantopon etc.).

Exprimarea reacţiei vegetative, datorate supraexcitării nervului vag şi oculomotor, serveşte ca motiv de folosire locală sau generală a substanţelor inhibitoare ale impulsaţiilor eferente (M-colinolitice), de exemplu, atropina – picături în ochi, administrare parenterală.

Într-un bronhospasm persistent, cu scop de acordare a primului ajutor medical, se pot indica şi alte substanţe: β2–adrenomimetice (alupent: 0,65 mg aerosol etc.), metilxantine (teofilina: în pastile câte 100–200 mg).

Persoanele expuse acţiunii toxicelor în concetraţii mari au nevoie de măsuri de prevenţie a edemului pulmonar toxic.

Caracteristica medico-tactică a focarelor de afectare cu toxice iritante

Substanţele toxice din grupa iritanţilor ca cloracetofenonul, adamsita, CR şi CR, în caz de aplicare ca armă chimică, formează focare de afectare nepersistente şi cu acţiune rapidă. Dacă substanţele CS şi CR conţin adaosuri speciale (silicon) pentru a mări persistenţa în focar, atunci aceste recepturi sunt capabile de a forma focare de afectare persistente şi cu acţiune rapidă. Calea principală de pătrundere a toxicelor iritante este cea inhalatoare, însă nu sunt excluse şi pătrunderea prin ingerare şi provocarea dermatitelor eritematoase. Pierderile sanitare în focarele de afectare cu iritante se formează în primele 5 minute.

Din toate pierderile sanitare vor predomina cele uşoare, care vor ocupa 90% din toate intoxicaţiile, iar la 10% din afectaţi vor fi prezente modificări patologice ca: bronhopneumonii, edem pulmonar toxic, gastrită acută, cheratoconjuctivită complicată. Deci 10% din pierderile sanitare vor avea nevoie de ajutor medical corespunzător. Primul ajutor acordat afectaţilor cu toxice iritante constă în aplicarea măştii antigaz, inhalarea vaporilor de ficilină şi tratarea sanitară parţială a tegumentelor neacoperite.

Ajutorul premedical după ieşirea din focarul contaminat include efectuarea tratării sanitare parţiale suplimentar, scuturarea îmbrăcămintei, scoaterea măştii antigaz, lavajul ochilor, cavităţii nasului şi al cavităţii bucale cu apă din abundenţă. Dacă blefarospasmul nu dispare, în ochi se picură sol. 0,5% de dicaină. Dacă durerile mandibulare sau retrosternale se menţin, se administrează sol. Promedol 1 ml, i/m, se repetă inhalarea ficilinei. În cazurile necesare se efectuează lavajul gastric prin metoda simplă. Afectaţilor de gravitate uşoară nu li se acordă primul ajutor medical şi ajutorul calificat, deoarece starea lor după efectuarea primului ajutor şi ajutorului premedical se ameliorează semnificativ şi, deci, ei se pot întoarce în unităţi, pentru a prelungi serviciul. Dacă însă starea afectaţilor se agravează, trebuie urgent trimişi la punctul medical, pentru efectuarea controlului de rigoare. Dacă se determină semne clinice de bronhopneumonii sau edem pulmonar toxic, atunci trebuie să li se acorde primul ajutor medical şi ajutor calificat. Trebuie de accentuat şi importanţa supravegherii medicale a grupului de militari care au fost expuşi acţiunii iritantelor, însă au păstrat capacitatea de acţiune şi au rămas în rândul efectivului.

SUBSTANȚELE TOXICE CU ACȚIUNE PUTERNICĂ ȘI LICHIDELE TEHNICE CARE SE UTILIZEAZĂ ÎN SCOPURI MILITARE

Componenții combustibilului pentru rachete

În condițiile progresului tehnico-științific, în diferite domenii ale activității vitale a omului tot mai des se utilizează o gamă vastă de substanțe și compuși chimici deosebit de toxici. În caz de nerespectare a cerințelor securității, precum și în condiții accidentale, aceste substanțe pot provoca intoxicații care deseori au un sfârșit letal.

În activitățile militare, frecvent se întâlnesc compuși chimici foarte toxici, cum ar fi, compușii care intră în componența combustibilului pentru rachete, îndeosebi componenții lichizi ai acestui combustibil, care deseori pot provoca moartea și care, după mulți indici, nu cedează substanțelor otrăvitoare. Combustibilul de rachete prezintă compuși foarte toxici, care acționează dăunător asupra organismului omului, provocând leziuni grave și combustii.

Din aceste considerente, persoanele care vin în contact cu acest combustibil în special trebuie să respecte cu strictețe toate măsurile de protecție personală, precum și regulile tehnicii securității.

Exploatarea complexului de rachete este legată de pericolul acțiunii asupra militarilor a componenților nocivi ai combustibilului. Astfel, în fața serviciului medical al unităților militare stă sarcina de a organiza și a desfășura măsuri de profilaxie a leziunilor și acordarea ajutorului medical de urgență în caz de intoxicații și leziuni acute.

1. *Noțiune:* combustibilul pentru rachete constituie o totalitate de substanțe care sunt sursa de energie și corpul de lucru pentru crearea tracțiunii reactive a motorului reactiv. Astfel de tipuri de motoare pot funcționa cu combustibil chimic sau nuclear.

2. *Tipurile combustibilului*

Combustibilul pentru rachete poate fi:

1) lichid;

2) solid.

Combustibilul lichid este constituit:

a) din doi componenți;

- oxidanţi – 60–85%;
- carburanţi – 15–40%;

b)dintr-un singur component:
- monomoleculare;
- compuşi.

Combustibilul solid este constituit din:
- pulbere din balistit;
- pulbere din plăci (laminată), având ca bază nitroceluloza.

O utilizare largă o are combustibilul lichid (oxidanţi şi carburanţi).

Oxidanţi sunt:
- acidul azotic;
- oxizii azotici (bioxidul şi tetraoxidul);
- peroxidul de hidrogen.

Ca oxidanţi se mai utilizează florul şi compuşii lui, oxigenul lichid şi ozonul.

Carburanţi sunt:
- hidrazina şi dimetilhidrazina asimetrică;
- hidrocarbura din petrol;
- aminele (trietilamina);
- amestecul din hidrocarburi şi amine;
- izopropilul nitrat;
- alcoolul, hidrogenul lichid etc.

Actualmente, ca componenţi ai combustibilului lichid se utilizează mai frecvent acidul azotic şi tetraoxidul de azot, ca oxidanţi, şi hidrazina cu dimetilhidrazina asimetrică, în rol de carburanţi.

Oxidanţii

Acidul azotic (HNO_3)

Acidul azotic este un lichid galben, care permanent fumegă în aer, conţine NO_2 şi polimeri N_2O_4. Masa moleculară – 63,1. Temperatura de fierbere – 86°C, temperatura de topire – 41,2°C; concentraţia-limită a vaporilor acidului azotic şi a oxizilor azotici în aerul încăperilor de producţie constituie 5 mg/m^3, în aerul atosferic – în medie 0,1 mg/m^3 în 24 ore, maximală – 0,3 mg/m^3.

În aer se descompune, cu formarea bioxidului de azot, apei şi oxigenului. Se dizolvă totalmente în apă, emanând căldură. CL_{50t} – 0,7 mg/5 min/m^3.

Compuşii acidului azotic sunt foarte toxici, dar în concentraţii de 0,2–0,4 mg/l pot duce la leziuni periculoase pentru viaţă.

Tetraoxidul de azot

Tetraoxidul de azot este un lichid de culoare gălbuie deschisă, temperatura de topire – minus 11°C, de fierbere – 21°C, densitatea – 1,45 g/m³. Vaporii sunt de 3,2 ori mai grei ca aerul. La temperatura de 30°C conţine circa 30% bioxid de azot, aceasta duce la formarea culorii vaporilor până la verde-gălbuie, cu miros înţepător, care se simte la concentraţia de 10 mg/m³ şi mai mult.

Concentraţia-limită admisă şi cea toxică sunt în limitele ca şi la acidul azotic.

Amestecul acidului azotic şi al oxizilor de azot cu substanţe organice se aprinde de la sine şi poate provoca explozii.

Acidul azotic sub formă de picături provoacă combustii dureroase ale pielii. Ţesuturile lezate capătă o culoare verde-gălbuie. Procesul de necrotizare se răspândeşte până la ţesutul subcutanat. Cicatrizarea decurge lent. Extrem de sensibili la acţiunea acidului azotic în picături sunt ochii. Combustiile ochiilor trebuie calificate ca leziune gravă, pronosticul în acest caz se face cu mare atenţie. În cazul cheratoconjuctivitei, care iniţial pare a fi o leziune uşoară, ulterior se dezvoltă denaturarea ţesutului cornean. Dimensiunile lezării se diferenţiază numai peste câteva zile. Partea ţesuturilor necrotizate începe a se înlătura treptat.

Cheratita erozivo-ulceroasă lasă o albiaţă pronunţată pe cornee. În cazul în care în ochi nimereşte o cantitate considerabilă de acid azotic, se dezvoltă panoftalmita, care ulterior necesită enucleare.

La inhalarea acestor compuşi (acidul azotic, oxizii azotici), în faza iniţială are loc excitarea căilor respiratorii superioare, iar după perioada latentă (ore/zile), la intoxicaţiile de un grad mediu se dezvoltă bronşita sau bronhopneumonia, la intoxicaţii grave – edem toxic al plămânilor. În aceste cazuri, ca urmare a acţiunii nitriţilor, se înregistrează formarea methemoglobinei, dilatarea vaselor sanguine, micşorarea tensiunii arteriale, hemoliza, hepatita toxică. La inspiraţia oxizilor de azot are loc formarea methemoglobinei şi dezvoltarea hipoxiei de tip hemic.

Vaporii oxizilor de azot, pătrunzând în organism împreună cu aerul inspirat, sunt capabili să se transforme, în adâncul epiteliului pulmonar, în nitrit de natriu, care nimereşte în circuitul sanguin general. Nitritul de

natriu, ca oxidant puternic, transformă fierul bivalent al hemoglobinei în fier trivalent, formând methemoglobina.

În funcție de doza toxică prin inhalare, se dezvoltă următoarele forme clinice:

1) catarul toxic al căilor respiratorii superioare;

2) bronhopneumonia toxică primară;

3) edemul pulmonar toxic;

4) asfixie reflectorie;

5) arsuri chimice ale plămânilor.

Edemul pulmonar toxic, apărut în urma inhalării vaporilor de acid azotic, diferă de leziunile cu fosgen prin schimbări reflectorii mai pronunțate în perioada inițială.

În perioada lentă, în urma schimbărilor emfizematoase în pulmoni, se depistează transformări erozive ale mucoaselor nasului și bucolaringelui.

Perioada latentă de acțiune în cazul edemului pulmonar toxic poate să nu fie, dacă lezarea pulmonilor se combină cu combustiile mucoaselor și ale pielii, din considerente că pe prim-plan se manifestă tabloul clinic al șocului combustional.

Pentru perioada evoluției edemului pulmonar este caracteristică tendința spre dezvoltare a colapsului și predomină hipoxia cenușie. Sputa spumoasă are inițial culoare oranj-gălbuie, ulterior apar urme de sânge. În sânge se conține methemoglobină, urina e de culoare închisă.

În perioada complicațiilor și urmărilor pot apărea:

- pneumonia toxică secundară;
- enfizema pulmonilor;
- pneumoscleroza;
- leziuni organice ale sistemului nervos central și celui periferic.

Pentru intoxicația cronică cu acid azotic nu este caracteristică patologia pulmonară.

Pentru serviciul medical, care efectuează supravegherea dinamică în dispensar asupra persoanelor care lucrează cu aceste substanțe, este important să se acorde atenție următoarelor patologii:

a) necroza acidă a dinților;

b) rinofaringita cronică;

c) distonia neurocirculatorie de tip hipotonic;

d) lezarea toxică a:

– miocardului;
– tractului digestiv şi al ficatului;
– schimbărilor asteno-vegetative.

Mecanismul apariţiei şi evoluţiei intoxicaţiei inhalatoare cu vaporii acidului azotic se datorează acţiunii iritante a dozelor mici şi acţiunii asfixiante a dozelor mari. Vaporii acidului azotic creează oxizi de azot, care, la rândul lor, pătrunzând în căile respiratoare, se transformă în acizi şi în sărurile lor – nitriţi şi nitraţi. Nitriţii au capacitatea de a forma methemoglobina, duc la scăderea tensiunii arteriale, la inhibarea SNC.

Acţiunea locală a acidului azotic asupra ţesutului pulmonar serveşte drept cauză a apariţii schimbărilor reflectorii şi metabolice. Sub formă de picături, acidul azotic provoacă coagularea proteinelor – reacţie xantoproteică. Ea este cauza schimbărilor eroziv-ulceroase pe piele şi mucoase.

Vaporii acidului azotic conţin oxigen activ. În momentul formării anionului – radical al oxigenului care posedă o capacitate înaltă de oxidare – acesta poate servi drept cauză a peroxidării lipidelor, care se află în membranele fasciilor bronheolelor şi seturilor interalveolare. Din această cauză, administrarea oxigenului în cazul edemului pulmonar produs de acidul azotic trebuie efectuată cu mare precauţie.

Ca şi în cazul edemului pulmonar cauzat de fosgen, acţiunea lezantă locală a acidului azotic pe cale reflectoric duce la mărirea presiunii hidrostatice în direcţia: tractul sanguin – alveola pulmonară. La formarea coardei reflectorii participă nervul vag, trunchiul cerebral şi nervii simpatici ai circuitului sanguin mic şi pulmonii.

Dereglările osmotice contribuie la mărirea vitezei difuziei lichidului în alveole datorită secreţiei în surplus a aldosteronei şi a hormonului antidiuretic – vasopresiunii.

Măsurile de lichidare a situaţiei accidentale trebuie să aibă scopul de a preîntâmpina explozia şi autoaprinderea acidului azotic în urma contactului cu carburantul combustibilului pentru rachete. Oxidantul care s-a revărsat se diluează îndoit cu apă. Focul se stinge cu substanţe tradiţionale. Oxidanţii şi carburanţii trebuie să fie înlăturaţi la distanţa care nu permite contactul cu vaporii.

Lucrările cu acidul azotic trebuie efectuate în mijloace de protecţie confecţionate din materiale rezistente la acizi, măşti antigaz filtrante de tip industrial, cu cutii de filtru „B". Pentru asigurarea protecţiei în condiţiile concentraţiilor mari ale vaporilor, se folosesc măşti antigaz de tip izolant.

Tratament

• *Primul ajutor:*

1) evacuarea urgentă a lezatului din focar;

2) asigurarea repaosului fizic, psihoemoţional, încălzirea pacientului cu termofoare;

3) administrtarea antidotului inhalator – ficilină;

4) ochii se spală cu o cantitate mare de apă, timp de 15 min., la dureri – sol. Dicaină (1%), ulterior – sol. Albucid (30%);

5) se clăteşte gura cu sol. Hidrocarbonat de natriu (2%) sau cu apă (abundent);

6) pielea se spală abundent cu apă.

•*Ajutorul premedical (de felcer):*

1) inhalaţie cu oxigen cu aer (O_2 <40%) un timp limitat;

2) intramuscular – sol. Cordiamin;

3) cu scopul de a micşora debitul sanguin în circuitul mic, se recomandă aplicarea garourilor pe membre (cu menţinerea pulsului în arterii);

4) se recomandă sol. Promedol (2%) – 2,0;

5) picături – sol. Dicain în ochi; sol. Albucid;

6) evacuare cu transport sanitar, poziţia ridicată a capului.

•*Primul ajutor medical:*

1) evacuare urgentă la spital până la apariţia edemului pulmonar;

2) înainte de evacuare, lezatului i se introduce intramuscular:

– sol. Promedol (2%) – 2,0;

– sol. Dimedrol (2%) – 2,0;

– sol. Cordiamin (sol. Etimizol).

3) la apariţia cianozei, tusei cu spută spumoasă este indicată scurgerea dozată de sânge (200–300 ml), inhalaţia amestecului de oxigen + aer trecut prin sol. Alcool (90%);

4) la arsuri ale pielii, după spălarea abundentă se aplică pansamente cu unguent de dibunol (5%), în regiunea afectată se introduce gluconat de calciu;

5) în cazul cherato-conjunctivitelor, după spălarea abundentă a ochilor cu apă sau ser fiziologic, se picură câte 2 picături de sol. Novocaină (2%) şi se aplică unguent de levomicetină (5%).

•*Ajutorul medical calificat:*

1) în cazul leziunilor prin inhalare, se aplică metodele de tratament similare cu tratamentul edemului în intoxicaţiile cu fosgen;

2) din considerentele că vaporii acidului azotic conţin oxigen activ, terapia cu oxigen trebuie dozată strict.

Inhalarea oxigenului pur, oxigenarea hiperbarică sunt contraindicate. Oxigenarea sângelui se stimulează prin introducerea intravenoasă a sol. Tiosulfat de Na (30%), care transformă methemoglobina în hemoglobină.

Etapa ajutorului calificat, pentru pacienţii cu edem pulmonar, este finală din considerente că evacuarea la etapele următoare este contraindicată. Doar după tratarea edemului, pacienţii pot fi evacuaţi, trecând la etapa ajutorului specializat pentru tratamentul combustiilor, precum şi a diverselor complicaţii din organele interne şi sistemul nervos, care apar în cazul intoxicaţiilor cu acid azotic.

Apa oxigenată (H_2O_2)

Apa oxigenată este un lichid incolor, temperatura de fierbere 151,4°C, de topire – 0,46°C. La contactul cu H_2O_2 apar combustii ale pielii şi ochilor, cu pierderea vederii. Lezarea corneei poate surveni imediat sau după 1–3 săptămâni; se înregistrează schimbări inflamatoro-necrotice în organele respiratorii, care se pot încheia cu edem pulmonar. La pătrunderea în organism a apei oxigenate se înregistrează arsuri ale mucoaselor, urmate de hemoragii.

În mecanismul de acţiune toxică are importanţă declanşarea hemolizei şi formarea methemoglobinei, ce micşorează activitatea peroxidazei şi catalazei (care deregleză integritatea membranei eritrocitelor).

Metodele de protecţie sunt: masca antigaz, haine speciale de protecţie. Acordarea ajutorului – spălarea minuţioasă a ochilor cu apă şi 2% soluţie de bicarbonat în decurs de 10–15 min., spălarea minuţioasă a pielii cu apă rece. Tratamentul are drept scop prevenirea stării de şoc şi a dezvoltării edemului pulmonar.

Fluorul

Fluorul este un gaz gălbui, cu miros înţepător. Temperatura de fierbere –187°C, de topire – 220°C, descompune apa cu formarea hidrogenului fluorat şi a oxigenului. În organism, pătrunde prin inhalaţie. Este un toxic puternic, are proprietăţi de acumulare. La contactul cu florul se înregistrează arsuri ale ochilor şi ale mucoaselor – nazală, faringiană, tuse uscată, hemoragii nazale, spasmul laringelui şi bronşilor. La examinare se determină hiperemie, edemaţiere, necroză, formarea crustelor galbene pe mucoase.

În afectările pulmonilor se constată rinofaringită, traheobronşită, puls nestabil şi TA la fel nestabilă. În intoxicaţii medii – bronşite profunde, pneumonii; în intoxicaţii grave – edem pulmonar, hepatită, convulsii, stare de comă.

Fluorul la absorbţie în organism precipită ionii de Ca din plasma sângelui şi lichidelor tisulare cu formarea calciului fluorat, ceea ce duce la o dereglare pronunţată a schimbului de substanţe, la micşorarea coagulabilităţii sanguine, dereglarea căilor neuro-musculare, mărirea permeabilităţii vaselor sangvine; se inhibă sinteza macroliţilor, glucolizei, se depune la absorbţie în oase şi încet, în decursul câtorva ani, se elimină din organism prin rinichi şi intestin.

Primul ajutor constă în spălarea minuţioasă a mucoaselor cu soluţie 2% de bicarbonat. Tratamentul are drept scop prevenirea şocului, edemului pulmonar. În calitate de antidoturi se administrează clorid de calciu, gluconat de calciu, se efectuează injectarea gluconatului de Ca în locul afectării mucoaselor. Pentru prevenirea procesului de glicoliză, se introduc săruri de calciu ale acidului lactic.

Intoxicaţiile cu carburanţi

Hidrazinele sunt lichide volatile cu reacţie bazică. Au acţiune toxică în cazul oricărei căi de pătrundere în organism.

Componentele de bază ale combustibilului pentru rachete: hidrozina, dimetilhidrozinul nesimetric.

- *Hidrazina* (N_2H_2), masa moleculară – 32,05. Temperatura de fierbere –113,5°C, de topire – 2°C, lichid vâscos, fără culoare şi miros, fumegă în aer, se dizolvă bine în apă, alcool; higroscopic.
- *Dimetilhidrazinul nesimetric* [$H_2(CH_2)_2$] este un lichid transparent, fără culoare, cu miros neplăcut pronunţat, masa moleculară – 68,08, densitatea în aer – 0,78 g/cm^3. Temperatura de fierbere – 63,1°C, de topire – 58°C. Se amestecă bine cu apa, gazul lampant, alcoolul; este bine volatil.

Hidrazinele pătrund în organism prin toate căile. Un pericol mai mare prezintă pătrunderea prin inhalaţie şi se determină cu: tuse, vomă, dureri în ochi, lăcrimare, cefalee, pierderea conştienţei pe un timp scurt. La persoanele cu un grad mediu de intoxicaţie predomină simptomele afectării ficatului – icter, mărirea conţinutului de bilirubină în sânge, dureri hepatice.

Concentraţia de 400 mg/m^3 provoacă la om intoxicaţie cu sfârşit letal. Concentraţia-limită admisibilă – 0,1 mg/m^3. Mirosul pronunţat neplăcut se simte numai în primele minute de contact, ulterior parvine adaptarea.

Hidrazinele au acţiune iritantă locală şi resorbtivă pronunţată.

La persoanele cu otrăviri grave se înregistrează pierderea conştiinţei, convulsii clonico-tonice, vertijuri, hipertensiune, colaps, stare de comă, edem pulmonar toxic.

Mecanismul acţiunii toxice a hidrazinelor se manifestă prin influenţa peridoxalfosfatului (cofeina, fermenţii care reglează sinteza aminoacizilor), care duce la deficitul de vitamina B_6, cauză ce provoacă inhibiţia schimbului de aminoacizi şi scăderea considerabilă a sintezei acidului gama-aminouleic.

Se schimbă, de asemenea, activitatea monoaminochinazei şi histaminazei.

Acidul gama-aminouleic influenţează asupra proceselor de inhibare a SNC, acidul glutaminic joacă un rol important în realizarea proceselor de excitare.

Intoxicaţia cu hidrazine duce la dereglarea proceselor de bază în SNC, din cauza inhibiţiei procesului de oxidare a catecolaminelor şi serotoninei (inhibiţia monoaminooxidazelor).

Mărirea activităţii transaminazelor şi dehidrogenazelor în ficat, în urma acţiunii hidrazinelor, duce la apariţia hepatopatiei toxice, cu dereglarea funcţiei de detoxicare şi sinteză a glicogenului.

La nimerirea hidrazinelor în ochi, momentan apar dureri, blefarospasm, edem şi inflamarea conjunctivei, procese purulente. Pe piele apar dermatite eritematoase, dar în cantităţi mari au caracter eritematos-bulos.

Situaţii accidentale în locurile de păstrare a hidrazinelor pot apărea în cazul majorării temperaturii mediului până la 40°C şi mai mult. În aceste condiţii, amestecul hidrazinei cu aerul (4,7 vol. şi mai mult) explodează şi se autoinflamează. Hidrazina arzândă se stinge cu apă (1:2). Substanţele spumoase nu sunt efective.

Toate lucrările cu hidrazine trebuie să se efectuieze cu folosirea mijloacelor individuale de protecţie (mască antigaz filtrantă, costume de protecţie, mănuşi şi cizme din cauciuc). În cazul concentraţiei înalte a vaporilor de hidrazină se vor utiliza mijloace izolante (măşti antigaz, costume speciale).

Tratament

- *Primul ajutor:*

1) scoaterea (evacuarea) lezatului din focarul contaminat cu vapori;

2) spălarea minuţioasă a ochilor, mucoaselor şi a pielii cu apă rece;
3) schimbul hainelor poluate cu componenţi.

- *Ajutorul premedical (de felcer):*

1) elemente ale primului ajutor (dacă n-au fost îndeplinite);
2) inhalaţii de oxigen;
3) sol. Cordiamin 1–2 ml, intramuscular;
4) folosirea analgezicelor local (picături sol. dicaină în ochi).

- *Primul ajutor medical şi ajutorul medical calificat:*

1) reiese din necesitatea de restabilire urgentă a rezervelor de piridoxină (vit. B_6); cu acest scop, se introduce sol. de 5% vit. B_6 după următoarele calcule: 0,5 ml la 1 kg din masa corporală; 10 ml – intravenos, cantitatea rămasă – intramuscular; dacă convulsiile nu trec, suplimentar se introduce, i/m, 1,0 ml sol. Fenazepam (3%);

2) este indicată introducerea cantităţilor mari de vit. C – 5%, intravenos, cu 20 ml sol. Glucoză (40%);

3) administrarea repetată a vit. B_6 şi a fenazepamului peste 2 ore, în cazul convulsiilor repetate şi excitare psihomotorică;

4) cu scopul eliminării toxicului din organism, sunt indicate metode moderne de detoxicare (hemoliza, diureza forţată etc.);

5) tratarea leziunilor toxice ale ochilor, organelor de respiraţie, ficatului se efectuează după metodele stabilite. Dermatitele provocate de hidrazină se tratează prin aplicarea pansamentelor cu unguent dibunol de 5%.

Profilaxie

Profilaxia constă din:
1) respectarea strictă a regulilor securităţii;
2) folosirea mijloacelor individuale şi colective de protecţie;
3) efectuarea măsurilor sanitaro-igienice la obiectele de păstrare şi exploatare a CR;
4) dispensarizarea şi supravegherea medicală în dinamică asupra personalului.

Tehnica securităţii:

– preîntâmpinarea exploziilor şi autoinflamabilităţii, acţiunii toxice a CCR;
– oxidanţii şi carburanţii se păstrează separat, pentru a evita amestecul vaporilor cu lichidele;
– folosirea focului deschis este strict interzisă;

– dispozitivele electrice trebuie să dispună de sisteme de evitare a exploziei;

– construcţiile de metal trebuie să fie dotate cu prize de pământ;

– încăperile trebuie să fie dotate cu sisteme de ventilare activă;

– dotarea cu sisteme autonome de alarmă (în cazul concentraţiei vaporilor, vărsării lichidelor etc.);

– neutralizarea urgentă în caz de necesitate;

– o mare importanţă are tratarea sanitară şi schimbul hainelor de lucru şi de protecţie.

Toţi militarii care lucrează cu CCR sunt luaţi la evidenţă şi supuşi supravegherii medicale în dinamică:

a) înainte de a fi numiţi la lucru şi, ulterior, de două ori pe an, sunt supuşi examenului medical, cu aprecierea capacităţii de muncă (internist, dermatolog, neurolog, ORL-ist, chirurg, stomatolog); investigaţii – analize generale ale sângelui şi urinei (timpul coagulării, conţinutul urobilinei);

b) controlul medical permanent:

– examenul medicului (o dată pe lună);

– controlul medical (în fiecare zi);

– examenul medical în condiţii de staţionar (după necesitate);

c) alimentarea curativ-profilactică care conţine doze mari de vit. C şi vit. B (pentru cei care lucrează cu hidrazinele, pentru evitarea neurotoxicozelor), vit. K (în cazul lucrului cu substanţe hepatotrope);

d) truse farmaceutice (la locurile de lucru);

e) în PM – ungheraşul asistenţei de urgenţă.

În cazul intoxicaţiilor acute, la fel de necesar este automobilul sanitar pentru evacuare, dotat cu aparate pentru hemosorbţie şi reanimare.

Intoxicaţiile cu lichide tehnice

Alcoolul etilic este un lichid incolor, temperatura de fierbere – 78,4°C, se absoarbe uşor (20%) în stomac şi (80%) în intestinul subţire. În ficat, 90% din alcoolul etilic se supune fermentării cu participarea fermentului alcooldehidrogenaza – oxidare $CO_2 + H_2O$, 10%, timp de 7–12 ore se elimină prin plămâni şi cu urina în stare neschimbată şi 1–2% sub acţiunea fermentului, cataliza se oxidează până la acetaldehidă. În intoxicaţie, alcoolul etilic se comportă ca un deprimant al SNC, indicând toate stadiile de anestezie. În intoxicaţia cronică influenţează negativ asupra SNC şi fica-

tului. Etanolul traversează uşor bariera placentară şi se distribuie uşor în toată faza apoasă a ficatului.

Alcoolul este toxic pentru făt, datorită procentului crescut de apă constituţională, care captează mai mult alcool, totodată, datorită activităţii scăzute a alcooldehidrogenazei. Consumul de alcool de către mamă provoacă încetinirea creşterii intrauterine şi sindromul „de alcoolism fetal", cu multiple anomalii congenitale: microcefalee şi întârziere în creştere. Toxicitatea alcoolului este potenţiată de barbiturice, tranchilizante, medicamente deprimante ale SNC, fenocetină, disulfiran, de compuşi ai mercurului, plumbului şi arseniului.

Simptome şi semne. Intoxicaţia este strâns legată de alcoolemie şi evoluează în trei faze:

- faza de excitaţie;
- faza comatoasă;
- faza medico-legală.

În *faza de excitaţie* se atestă stare de euforie, comportament nereţinut şi imposibilitatea de apreciere exactă a pericolului, capacitatea de absorbţie e scăzută, acuitatea vizuală şi cea acustică sunt diminuate, reflexele principale sunt scăzute. În această fază se produce o vasodilataţie periferică, ce provoacă senzaţia de căldură.

Faza medico-legală: idei confuze, incorecte, trecerea treptată la sensibilitate diminuată; titubant, atoxic.

Faza comatoasă: comă liniştită cu semne de anestezie, datorită acţiunii narcotice a alcoolului. Reflexele ostiotendinoase sunt abolite, pupilele sunt normale sau midriatice, scade temperatura corpului, expiraţia e dereglată, hipersalivaţie, bronhoree, turgescenţa venelor, jugulare, dezvoltarea acidozei metabolice. Sistemul cardiovascular: tahicardie, hipercoagulaţie.

Complicaţii grave: sindrom miorenal compresia vaselor, necroză musculară parţială, liza lor, urina de culoarea fierturii de carne. Se dezvoltă nefropatia.

Ajutorul medical şi tratamentul: restabilirea respiraţiei, oxigenoterapia, pentru scăderea bronhoreei – sol. Atropină (0,1%) – 1 ml; în faza comatoasă: poliglucin, hemodez (400 ml); anticoagulanţi: heparină 10–20 mii UA, pentru corecţia acidozei soluţie de hidrocarbonat de sodiu (4%) 600–1000. Pentru accelerarea oxidării alcoolului – sol. glucoză + insulină

120 UA (20%), complexul de vitamine B_1, B_6, acid nicotinic, acid ascorbinic. Unii autori recomandă folosirea fructozei, care accelerează ritmul de metabolizare a alcoolului şi scade concentraţia acestuia în sânge cu 25%. Metoda se bazează pe faptul că degradarea fructozei atrage după sine oxidarea NADH şi NAD. În intoxicaţia alcoolică are loc formarea de NADH în exces pe seama NAD. În formele grave se indică dializa peritoneală.

Alcoolul metilic este un lichid incolor, cu miros asemănător cu alcoolul etilic. Se dizolvă uşor în apă. La întrebuinţarea enterală, intoxicaţiile apar de la 30–500 ml, gravitatea intoxicaţiei depinde de sensibilitatea individuală la metanol. Concentraţia mortală în sânge este de 800 mg/l.

Metabolism şi toxicitate. Alcoolul metilic se absoarbe pe toate căile – pulmonară, digestivă, transcutanată. Cele mai mari cantităţi se acumulează în rinichi şi tractul gastrointestinal, mai puţin în creier, muşchi, ţesutul adipos. Metanolul se metabolizează în aldehida formică şi acid formic prin intermediul enzimei alcooldehidrogenaza hepatică. Metanolul se metabolizează de aproximativ de 50 de ori mai lent decât etanolul. Acidul formic se elimină din organism cu urina după 3–7 zile de la ingestie. Acidul formic provoacă în organism acidoza metabolică. Leziunile provocate: edem cerebral, leziuni inflamatoare, atrofie la nivelul celulelor ganglionare din retină, de asemenea schimbări degenerative în ficat, rinichi, plămâni, miocard; pancreatită acută necrotică hemoragică.

Tabloul clinic. După ingestia metanolului, iniţial apare starea de ebrietate, apoi manifestări toxice.

1. Forma uşoară – gastrită toxică, slăbiciune generală, cefalee, durere în abdomen, „ceaţă în faţa ochilor". Aceste simptome durează 2–3 zile.
2. Forma medie (oftalmică) – schimbări de vedere, greţuri, vomă, slăbiciune, dureri de cap, scăderea TA. Esenţiale schimbări în ochi: edemul retinei, nervului optic, dilatarea venelor.
3. Forma gravă – simptome brusc pronunţate, slăbiciuni, greţuri, vomă, dureri în abdomen, pierderea conştiinţei, tulburări respiratorii, cianoză, convulsii, pierderea completă a vederii, hepatite toxice.

Profilaxie şi tratament. Instructajul celora care lucrează cu metanolul, controlul strict al păstrării, tehnica securităţii. Ajutorul medical include: spălături gastrice de 2–3 ori pe zi, timp de 3–4 zile. Ca antidot se administrează etanolul – 0,75 g/kg. Pentru prevenirea acetozei, intravenos, se introduce sol. Hidrocarbonat de sodiu (5%) 6000 – 800 ml. Terapia simp-

tomatică: lupta cu hipoxia, cu tulburările aparatului respirator şi ale celui cardiovascular.

Etilenglicolul se dizolvă uşor în apă, mai rău în eter, benzină. Reprezintă un lichid incolor, fără miros.

Toxicitatea: se absoarbe uşor pe cale digestivă, se acumulează în concentraţii mari în creier. Se elimină uşor prin rinichi şi ficat. Toxicitatea se datorează acizilor glioxidic şi oxalic, care apar în urma biotransformării lui. În parenchimul renal – necroza epiteliului, edem inerstiţial. Schimbări în creier, edem cerebral ce provoacă convulsii. Au loc schimbări degenerative în ficat şi miocard.

Tabloul clinic. Perioada iniţială – tabloul intoxicaţiei alcoolice. Apoi apare perioada latentă – depresie, somnolenţă, cefalee, greţuri, vomă, dureri în abdomen, frisoane. Deosebim perioada fenomenelor cerebrale şi a celor renale. Fenomenul cerebral este bine exprimat: euforie, dezorientare în spaţiu, ataxie, fibrilaţie musculară, rigiditatea muşchilor occipitali. Fenomene renale: diureză scăzută, urina conţine proteine, oxalaţi, hematii. Apare perioada de anurie şi bolnavii mor de uremie.

Profilaxie şi tratament. Spălături gastrice, administrarea purgativelor, băuturi abundente. Se administrează etanol în calitate de antidot. Pentru restabilirea ionilor de calciu, se administrează clorură de calciu, gluconat de calciu. Pentru reducerea oxalaţilor – sulfat de magneziu 5 ml de 5%, lupta împotriva acidozei – hidrocarbură de sodiu. Se recomandă dializa peritoneală, hemosorbţie.

Dicloretanul este un lichid transparent, incolor, cu miros de cloroform. Uşor se absorbe în îmbrăcăminte, este rezistent faţă de apă, acizi şi baze. În organism pătrunde prin inhalaţie, enteral şi transcutanat. La intoxicaţiile cu inhalatori, în cazuri uşoare apare cefalee, slăbiciune, tuse, vomă, diaree. În forma medie – excitabilitate, depresie, somnolenţă, pierderea conştiinţei. Peste 2–3 zile apar dereglări în ficat şi rinichi. În stadiul grav apare coma, cu fenomene de insuficienţă cardiacă acută. Se poate dezvolta edemul pulmonar. Moartea survine de la paralizia centrului respirator.

Toxicitate. Dihloretanul se acumulează în ţesuturile bogate în lipide. La biotransformarea lui, se formează cloracetoaldehidă şi acidul monocloracetic. Se metabolizează în ficat, splină, rinichi. Are loc inhibiţia SNC, infiltraţia grăsoasă a ficatului, rinichilor, pancreasului, miocardului.

Ajutor medical și tratament. Se provoacă vomă, spălături gastrice, după care se administrează purgative saline. Se efectuează hemosorbția, hemodializa, dializa peritoneală. Se administrează vit. E 300–400 mg/zi, soluție de unitol 5% – 15 ml, alcool etilic 0,75 ml/kg. Se administrează barbiturice simpatomimetice.

Tricloretilena este un lichid incolor, la încălzirea până la 110°C se transformă în fosgen. În prezența metalelor, acizilor grași se formează clorura de hidrogen. Asupra organismului, provoacă o acțiune iritantă. Acțiunea resorbtivă provoacă tulburări ale sistemului nervos periferic, ficatului, rinichilor. La biotransformare se formează tricloretanul, cu acțiune narcotizantă și toxică generală.

Tabloul clinic. În concentrații mari provoacă grețuri, vomă, pierderea conștiinței, comă, intoxicațiile acute se asociază cu dureri de cap, pierderea poftei de mâncare, palpitații, convulsii tonico-clonice. Sunt afectate ficatul, pancreasul, rinichii. Drept consecință, are loc afectarea fibrelor senzitive ale nervului trigeminis (pierderea gustativă și olfactivă). Uneori se dezvoltă bronhopneumonia, edemul pulmonar. Doza mortală constituie 20–50 ml.

Acțiunea asupra pielii: uscăciune, eczemă, dermatite. În intoxicațiile cronice se înregistrează: oboseală, tulburări olfactive, gustative și ale văzului. Dereglări de potență la bărbați și în ciclul menstrual la femei.

Aparatul cardiovascular: hipotonie, extrasistolie, miocardită.

Ajutor medical și tratament:

– evacuarea din zona toxică;

– la intoxicațiile enterale – spălături gastrice de 2–3 ori, peste fiecare 3 ore;

– hemodializa timp de 6–10 ore, dializa peritoneală în primele 2 zile, timp de 18–20 de ore; hemosorbția detoxicantă;

– diureza forțată, vitaminoterapie.

Carbonul tetraclorat este un lichid incolor, cu miros aromatic, temperatura de fierbere – 776,8°C, se dizolvă bine în lipide. Se absoarbe ușor în tractul gastrointestinal, în piele. La întrebuințarea enterală, timp de 1 oră, 30% se absoarbe în stomac, restul – în intestinul subțire; peste 6 ore, o mare parte trece în țesutul adipos, ficat, creier. Se dezintegrează în membranele ficatului, cu participarea fermentului citocrom P450, cu formarea clorului activ și cloroformului 50–60%. Se elimină din organism în stare neschimbată, prin plămâni, rinichi, intestin. Influențează asupra SNC.

Afectează organele parenchimatoase, inhibă sinteza proteinelor, distruge ARN-ul, are acţiune hepato- şi neurotoxică.

Tabloul clinic. Semnele clinice apar în primele trei ore: dureri de cap, slăbiciune, ataxie, inhibiţie. Semne timpurii – gastroenterită, greţuri, vomă repetată biloasă, scaun lichid, dureri în abdomen. La a doua, a treia zi apare hepatopatia toxică (ficatul dureros, colice, sclerita icterică), hemoragii nazale, gastrice. Se poate dezvolta coma hepatică. Din partea rinichilor – oligourie, azotemie, sindrom hipertoxic stabil (TA 200/100 sau 220/140 mm Hg timp de 3 ore, 6 săptămâni).

Traramentul complex:

– spălături gastrice 15–20 l de apă timp de 1–2 ore; de 2–3 ori – 150–200 ml de ulei de vazelină;
– hemodializă timpurie, 6–10 ori în primele 6 h;
– dializă peritoneală;
– diureza forţată;
– hemodez, poliglucin, soluţii hidrocarbonat de sodiu;
– heparină 5–40 mii UA pe zi;
– hepatoprotectoare: B_1, B_6, B_{12}, vitamina E.

Intoxicaţiile acute cu acid acetic

Acidul acetic este un lichid incolor, cu miros înţepător, asemănător mirosului oţetului, solubil în apă în orice proporţii, că şi în alcool şi eter. Acidul acetic este un acid organic din şirul lipoic. Este folosit în industria chimică şi cea textilă. Calea principală de pătrundere în organism este cea perorală, dar în realitate este posibilă şi pătrunderea prin căile respiratorii, ţesuturile cutanate. Acidul acetic se manifestă ca solvent pentru lipide, de aceea el pătrunde uşor în celule şi se supune disocierii. Toxicitatea depinde de concentraţia acidului acetic în organism.

Patogeneza. În intoxicaţiile acute cu acid acetic apar combustii, în urma interacţiunii cu acidul. Lezarea ţesutului duce la dereglări în membrana celulară.

Acţiunea arzătoare apare mai des în regiunea tractului gastrointestinal şi în căile respiratorii. Cel mai des sunt afectate cavitatea bucală, partea toracică a esofagului, partea cardiacă şi cea antrală ale stomacului. Necroza se poate răspândi nu numai pe membrana mucosă, dar şi în stratul submucos şi muscular. Combustia căilor respiratorii apare în urma inhalării vaporilor concentraţiei în timpul vomei şi aspirarea conţinutului acid ale

stomacului, cu apariţia schimbărilor inflamării în trahee, bronşii şi ţesutul pulmonar.

Distrugerea membranei celulare a tunicii tractului gastrointestinal şi a membranei celulare a pereţilor duce la micşorarea volumului sângelui circulant, în urma pierderii părţii lichide şi la dezvoltarea hipovolemiei absolute. Hiperemia tunicii mucoase a stomacului şi a intestinului contribuie la pătrunderea acidului acetic în circulaţia sângelui. Viteza reabsorbţiei depinde de gradul şi de durata combustiei. În caz de combustie superficială şi difuză, acţiunea resorbtivă e cu mult mai mare.

Durata fazei resorbtive şi intensitatea ei pot fi determinate după raportul pH-ului în sânge şi în venele periferice. La mărirea concentraţiei de acid, perioada resorbtivă se termină. Absorbţia acidului acetic duce la dereglări în sânge sub formă de acidoză metabolică subcompensată. În urma resorbţiei apare hemoliza eritrocitelor.

În procesul hemolizei se evidenţiază 3 etape.

Prima etapă – contactul cu suprafaţa eritrocitului şi hemolizină, care inhibă permeabilitatea necesară şi transportarea substanţelor prin membrană şi pătrunde în celulă.

A doua etapă – dereglarea structurii interne a eritrocitelor.

A treia etapă – ruperea membranei mucoase şi eliminarea din celulă a fracţiilor macromoleculare, până la nivelul maxim al presiunii osmotice. Hemoliza eritrocitelor este un moment iniţial în apariţia sindromului de coagulopatie toxică.

Tabloul clinic. Combustiile tractului gastrointestinal. În perioada acută a intoxicaţiilor cu acid acetic, în primele 1–5 zile apar dureri în cavitatea bucală, în stomac. Durerile iradiază în spate şi se intensifică în timpul înghiţirii şi vomei. Voma poate fi repetată şi apare din cauza excitării nervului vag. În timpul vomitării, are loc oprirea respiraţiei, apoi are loc restabilirea inspiraţiei profunde, în urma căreia pot fi aspirate masele vomitive care conţin acizi.

Apariţia disfagiei este legată cu edemul stomacului. Combustia stomacului provoacă dureri în regiunea epigastrică, care iradiază în spate. Combustiile profunde ale stomacului duc la apariţia peritonitei. Însă perforarea peretelui tractului gastrointestinal nu se observă. În caz de intoxicaţii cronice, apar dereglări ale funcţiei secretoare a stomacului şi diminuează funcţia acidoformatoare.

Combustia uşoară trece prin mai multe stadii:

1) stadiul inflamativ seros sau cataral seros (1–5 zile);

2) stadiul în care predomină componentul proliferativ-inflamator (6–10 zile);

3) stadiul de regenerare (11–20 zile).

În combustia de gravitate medie, în primele 1–5 zile apare o hiperemie, edemul pliurilor, mult mucus şi lichid, uneori pliurile sunt acoperite cu fibrină. Apar masiv punctiforme multiple pe membrana mucoasă. În legătură cu aceasta, după 1–10 zile, apare inflamaţia catarală sau cataral-fibroasă, cu formarea eroziunii. După 11–12 zile, apare proliferaţia, care se termină cu dezvoltarea ţesutului granular. În caz de combustie cronică, după 1–5 zile apar focare de necroză şi hemoragii masive, infiltrate masive, care duc la formarea microabceselor.

Complicaţiile în caz de combustii grave constau în îngustarea esofagului şi a stomacului, uneori are loc deformarea părţii toracice a esofagului. Acidul acetic poate provoca hemoragie gastrointestinală în urma lezării pereţilor vasculari.

Şocul combustiuţional exotoxic: apar excitaţii psihomotoare, paliditatea şi hipotermia tegumentelor. Tensiunea arterială se măreşte în urma celei sistolice (150–180 mm), apoi se micşorează brusc. Apare tahicardia, dispneea. Şocul exotoxic are un caracter hipovolemic, în urma căruia apare acidoza metabolică decompensată.

Coagulopatia toxică. Hemoliza este un simptom caracteristic pentru intoxicaţii cu acid acetic. Culoarea urinei depinde de conţinutul hemoglobinei. În intoxicaţiile cu acid acetic permanent se atestă dereglări în sistemul de coagulare. În intoxicaţiile uşoare şi cele medii apare o hipercoagulare. La bolnavii cu intoxicaţii cronice apare hipocoagularea: micşorarea toleranţei plasmei la heparină, reducerea concentraţiei de fibrogen.

Nefropatia toxică. Simptomele clinice pot fi de la schimbări neînsemnate în urină, până la insuficienţă renală acută. În caz de nefropatie uşoară se păstrează diureza, microhematuria şi o leucoceturie moderată. După 7–15 zile, componenţa morfologică a urinei se normalizează. Nefropatia de gravitate medie este însoţită de nefroză hemoglobinurică. În primele ore după intoxicaţii, se observă o proteinurie, hemoglobinurie. Nefropatia cronică apare în urma nefrozei şi insuficienţei renale cronice.

Hepatopatia toxică. La bolnavii intoxicaţi cu acid acetic apare sub formă de mărire în volum a ficatului, tegumentele şi pulpele icterice. În caz de hepatopatie cronică, în primele zile, activitatea fermenţilor citoplasmatici este mărită. În intoxicaţii de gravitate medie, în primele zile atestăm dereglări hemodinamice în ficat.

Dereglări respiratorii. În caz de combustii, se observă lipsa glasului până la afonie; mai des poate să apară traheobronşita purulentă, cu conţinut mucopurulent. În caz de intoxicaţii cu acid acetic se delimitează următoarele stadii:

1) stadiul şocului exotoxic;

2) stadiul toximiei cu hipotermie;

3) stadiul complicaţiilor infecţioase cu simptome de esofagită, gastrită, traheobronşită, pancreatită.

Complicaţiile combustiilor se împart în *timpurii* şi *târzii*. Din complicaţiile timpurii predomină asfixia, hemoragiile, pancreatita, oliguria şi anuria. Din complicaţiile târzii fac parte traheobronşitele, pneumoniile, insuficienţa acută ranală, deformarea stomacului şi a esofagului.

Tratamentul intoxicaţiilor cu acid acetic constă în înlăturarea substanţelor toxicele din tractul gastrointestinal, tratamentul local al combustivilor.

Spălăturile gastrice se efectuează cu ajutorul unei sonde care este introdusă în stomac, cu ajutorul căreia introducem 8–10 l de apă. Înainte de spălăturile gastrice, subcutanat se injectează 1 ml soluţie de promedol (2%), 2 ml soluţie de papaverină (2%), 1 ml soluţie atropină (0,1%), cu scopul de a micşora durerile şi spasmul. Spălăturile gastrice sunt foarte efective în primele 6 ore, în următoarele ore are loc reabsorbţia toxinei şi spălăturile gastrice nu mai au niciun efect.

Tratamentul sindromului algic constă în administrarea narcoticelor (promedol, morfină), câte 1 ml de 3–4 ori pe zi. Colinofitice: 1 ml soluţie de atropină (0,1%); 2 ml soluţie de papverină (2%); 1 ml soluţie de platifilină (0,2%) subcutanat, de 6–8 ori pe zi. Acţiunea sedativă apare la introducerea 1 ml de haloperidol (0,5%) în combinaţie cu narcotice.

Tratamentul combustiilor tractului gastrointestinal constă în administrarea antibioticelor (penicilină câte 1 ml UA de 4–6 ori pe zi), corticosteroizi – prednisalon 120 mg 2–3 ori pe zi; spasmolitice: 1 ml – soluţie atropină (0,1%) , 2 ml soluţie de papaverină (2%), 1 ml soluţie de platifilină (0,2%) de 4–6 ori pe zi.

Pentru tratamentul local se indică tinctură: 2 g levomicitină, 2 g anestezină, câte 20 ml peste fiecare oră. Durata tratamentului depinde de gradul combustiei: combustia uşoară – 7 zile, de gravitate medie – 21 zile, combustia gravă – 30 zile. Bolnavii cu combustii cronice şi complicaţii cum ar fi, gastrita, esofagita cronică corosivă, necesită o hormonoterapie îndelungată, până la 3 luni, pentru profilaxia spasmelor tractului gastrointestinal.

În *tratarea hemoragiilor* se evidenţiează două direcţii: mărirea hemostazei în locul hemoragiei şi, în acelaşi timp, inhibarea coagulării intravasculare cu folosirea heparinei. Un efect hemostatic local îl are hipotestarea esofagului şi stomacului. Ea micşorează circulaţia în casele stomacului. Introducerea heparinei este indicată numai după oprirea locală a hemoragiei.

Tratamentul şocului exotoxic. Unul dintre principalele componente în tratarea şocului este terapia infuzională sub controlul indicilor hemodinamicii, volumului general de sânge, indicelui presiunii venoase. În venă este introdusă soluţia de colorată de plasmomodificare polingluchin, reopoligliuchin, soluţie de hemodez- glucoză cu heparină. După restabilirea indicilor hemodinamici, sunt indicate neuroleptice (fentanol cu droperidol) şi novocaină, care are un efect ganglioblocant şi adrenolitic. Tratamentul hemolizei se efectuează la introducerea soluţiei hipertonice de glucoză şi 4% soluţie de hidrocarbonat de natriu, pentru corecţia acidozei. Diureza forţată este indicată numai după restabilirea hemodinamicii.

Tratamentul coagulopatiei toxice. În tratamentul coagulopatiei toxice este indicată folosirea anticoagulanţilor direcţi – heparina. În caz de intoxicaţii uşoare, heparina este introdusă subcutanat, până la 5 m UA 1–2 zi, în caz de intoxicaţii medii – 10 m UA, timp de 4–5 zile, în cele cronice – 10–40 m UA, timp de 4–6 zile.

Tratamentul nefropatiei. În caz de diurie, este indicată sulfura (10–2,4) 5 ml intravenos, papaverină (2%) intramuscular, diuretice 10–20% soluţie manitol.

Tratamentul dereglărilor respiratorii. În caz de combustie a căilor respiratorii superioare, apare sindromul de „asfixie mecanică", fiind indicată traheostomia. După traheostomie, este indicată aspirarea secretului din trahee şi bronşii de calibru mare cu cateterul steril Timana şi spălarea căilor respiratorii cu 1% soluţie de hidrocarbonat de Na cu antibiotice.

Dietoterapia. În caz de intoxicare uşoară, în prima săptămână se indică dieta nr. 1 „a", apoi timp de 2 săptămâni – dieta nr. 1. În caz de combustie a stomacului de gravitate medie, primele 2 săptămâni – dieta nr. 1 „a", în a 3-a săptămână – dieta nr. 1 „b". În caz de combustie gravă, în primele zile este dereglat procesul de înghiţire, de aceea bolnavul trebuie să fie alimentat parenteral. După restabilirea procesului de înghiţire, bolnavilor în a 5-a, a 7-a zi le este indicată o dietă individuală (ouă, lapte), apoi sunt transferaţi la dieta nr. 1„a" timp de 2–3 săptămâni.

Substanţele toxice naturale şi erbicidele militare

În calitate de armă cu toxine, în condiţii de război, după părerea specialiştilor în domeniu, pot fi utilizate toxoalbuminele.

După provenienţă, ele se împart în:

1) microbiene – toxinele botulismului etc.

2) vegetale – ricina etc.;

3) animale – cobrotoxina, viperotoxina etc.

1. Dispersând particulele proteice în aer, inamicul potenţial poate crea aerosoli foarte toxici, cu proprietăţi puternice de acţiune asupra oamenilor. Un pericol mare îl prezintă toxoalbuminele de provenienţă microbiană: toxina botulinică, toxina difterică, toxina de stafilococ şi altele.

În natură se întâlnesc 6 tipuri de *toxine botulinice:* A, B, C, D, E şi F. Acestea sunt cele mai toxice substanţe din toate care sunt cunoscute.

Sub formă cristalină, ele iniţial au fost produse în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, de către specialiştii americani din Centrul biologico-militar *Camp-Detric.* Cultivarea toxicului *Clostridim botulinum* şi extragerea proteinelor neurotoxice, care se conţin în el, după părerea experţilor OMS (1972), este o tehnologie comparativ simplă, creând posibilităţi largi de utilizare.

În pofida faptului că a fost semnată Convenţia cu privire la interzicerea elaborării, producerii şi acumulării rezervelor de arme bacteriologice (biologice) şi toxinice şi cu privire la nimicirea lor (1972), unele ţări dispun de rezerve ale acestor arme.

Mijloacele de folosire în luptă a toxinelor botulinice sunt rachetele şi aviaţia. Suprafaţa focarului contaminat cu substanţe biologice în urma aplicării unei rachete constituie circa 600 ha. Aerul poluat cu praf proteic se răspândeşte la o distanţă de la 40 până la 60 km (după vânt). Pierderile

în raionul afectat pot atinge 50% din numărul efectivului trupelor situate pe acest teren, precum şi populaţia.

În cazul utilizării toxinelor botulinice cu scop de diversie pentru infectarea apeductului magistral, de la 10% până la 60% din populaţia care foloseşte apa din aceste magistrale vor primi leziuni grave (în funcţie de timpul când vor fi informaţi).

Fierberea apei infectate cu toxine botulinice va fi o metodă eficientă, dacă procesul va dura 15 min – 1 oră. Având în vedere faptul că metodele de dezinfectare a apei prin fierbere, clorare, filtrare nu sunt efective 100%, controlul calităţii apei potabile după tratare trebuie să fie efectuat prin metode biologice.

Aerosolul proteic de toxină botulinică pătrunde în organism prin organele de respiraţie şi tractul digestiv: CL_{50} prin organele respiratorii = 0,02 mg/minl; DL_{50} – prin tractul digestiv = 1–10 mg.

Toxina poate să pătrundă în organism şi prin ţesuturile lezate (plăgi, combustii).

În clinica intoxicaţiilor cu toxina botulinică, predomină formele grave şi extrem de grave (până la 80%). Mortalitatea globală în intoxicaţiile cu toxina botulinică constituie circa 30%.

La intoxicaţiile prin inhalaţie, perioada de acţiune constituie 2–10 ore; prin tractul digestiv – câteva zile (0,5–10). În funcţie de calea de pătrundere a toxinei, în manifestările clinice predomină dereglări de respiraţie sau intestinale. Dereglări specifice ale vederii apar indiferent de căile de pătrundere.

Insuficienţa respiratorie, care se dezvoltă în cazul intoxicaţiei, poartă un caracter fatal. Ea începe cu apariţia dispneei (30–35 respiraţii pe min.), tahicardiei (mai mult de 100 în min.), dereglări ale actului de înghiţire, ale vorbirii, vocii. Ulterior, se stabileşte afonia şi paralizia muşchilor diafragmei, care necesită trecerea bolnavului la respiraţie artificială.

Dereglările digestive se manifestă prin dureri în abdomen, uscăciune a mucoaselor, sete pronunţată, meteorism, diaree sau constipaţii.

Dereglările văzului sunt: presbitism pronunţat, dilatarea stabilă a pupilelor, scântei în faţa ochilor, diplopie, paralizii simetrice ale muşchilor oculomotori şi ale altor nervi craniomedulari, ptoză, oftalmoplegii.

La secţie se determină hemoragii petehiale multiple în ţesutul nervos şi în organele parenchimatoase, un proces de distrofie generalizat.

Pătrunzând în sânge, toxina botulinică contribuie la dispariția din pereții vaselor sanguine a mucopolizaharidelor acide, duce la depolimerizarea acidului hialuronic, iar aceasta contribuie la apariția hemoragiilor petehiale și dovedesc faptul pătrunderii toxicului proteic în SNC. Nimerind în țesutul nervos, toxina botulinică acționează asupra membranei presinaptice a neuronilor colinergici, diminuează secreția acetilcolinei, inhibă funcția pompei caliu-natriu în sinapse și eritrocite.

Toxina tetanică constă din 2 componente:

- tetanolizina, care este o proteină hemolizantă, necrotizantă și cardiotoxică;
- tetanoneurotoxina neurospasmogenă.

Mecanismul de acțiune al tetanospasminei constă în acțiunea asupra neuronilor motori centrali și medulari, la care ajunge cel mai frecvent migrând de-a lungul fibrelor nervoase. Micșorarea secreției acetilcolinei este însoțită de excitarea structurilor serotoninergice și histaminergice, de diminuarea rezervelor de ATF în țesuturi.

În afară de efectele membranice, toxina tetanică are efecte citotoxice asupra neuronilor, exprimate prin alterarea mitocondriilor la nivel celular muscular, miocardic, renal.

Ajutorul medical:

– primul ajutor constă în îmbrăcarea măștii antigaz și efectuarea îngrijirii sanitare parțiale; hainele se scutură bine, praful de pe față și mâini se înlătură cu o batistă uscată sau tifon;

– ajutorul premedical (felcer) se acordă după ieșirea din focar; repetat, se efectuează tratarea sanitară, apoi se scoate masca antigaz; în cazul folosirii apei infectate, artificial se provoacă voma; la dereglările respirației este indicată inhalația de oxigen, respirația artificială;

– primul ajutor medical se acordă într-un timp cât mai scurt, ca să nu contribuie la reținerea bolnavului la etapa medicală respectivă:

a) inhalații de oxigen;

b) respirație artificială forțată (în cazul cianozei sau hiperemiei tegumentelor, dereglării actului de înghițire, dispneei);

c) la pătrunderea toxinei prin căile digestive – lavaj gastric prin sondă cu sol. Hidrocarbonat de natriu (2%);

- ajutorul medical calificat: se efectuează terapia specială cu administrarea serului antitetanic polivalent (A, E, B), intramuscular; atropină,

antiemetic; respirație artificială forțată; infuzii intravenoase de soluții cristaline și coloide, cu administrarea diureticelor.

Modul de administrare a serului antitetanic după metoda A. M. Bezredco. Înainte de a introduce prima doză, intracutanat, se aplică proba de control (1:100) cu ser. Dacă după 20 min., papula atinge cu diametru mai mare de 10 mm, atunci introducerea serului este contraindicată. În cazul în care papula este mai mică de 9 mm, subcutanat se introduc 0,1 ml ser nediluat. Dacă peste 30 min. reacția este negativă, intramuscular se introduce doza terapeutică – 25000 UA. O astfel de doză se introduce de 4 ori pe zi, timp de 4 zile. Concomitent, se administrează preparate antihistaminice și hidrocortizon.

Necesitatea ventilației artificiale a plămânilor cu aparatele respective poate fi de lungă durată, de aceea, după terminarea cursului cu ser antitetanic, bolnavii sunt evacuați în secții specializate terapeutice sau neurologice, folosind în timpul evacuării aparatele de ventilare artificială a plămânilor.

O metodă eficientă în tratamentul insuficienței respiratorii este oxigenarea hiperbarică.

Ricinul

Unele plante conțin toxine de natură proteică. Clasificarea plantelor toxice după criteriul simptomului toxicologic dominat este următoarea: 1) plante toxine care provoacă comă: angelica, cedrul alb etc; 2) plante toxine care provoacă convulsii: azalia, laurul, loboda, piciorul ciocârliei etc.

Majoritatea plantelor toxice produc tulburări digestive: aloe, arisemă, veratrină, dafin, leandr, tutun, digitală, gratiolă, ipecă, iris, lobelie, narcisă, mușcată, muștar, tuie.

Dintre proteinele toxice de proveniență vegetală, un interes militar sporit prezintă ***ricina.*** El a fost depistat în învelișul semințelor căpușei (recinului) (0,1%). În masa rămasă după extragerea uleiului de ricin se conține 3% ricină. Aceste deșeuri de producere pot servi ca materie primă în obținerea ricinei. Doza letală pentru diferite animale este de la 1 la100 mg/kg.

Ricina este constituită din 18 aminoacizi, care alcătuiesc două lanțuri polipeptidice, legate între ele prin inelul piridinic.

După 18–24 de ore de la ingestia ricinei, apare enterocolita hemoragi-

că, slăbiciuni, febră, dereglări ale văzului, convulsii. La a 3-a, a 4-a zi se dezvoltă o stare paralitică, care se termină cu deces.

Proprietăţile pronunţate antigenice ale toxinei proteice a ricinei au fost depistate încă în 1891.

Cu ele este legată capacitatea toxicului de a lipi eritrocitele, dereglând microcirculaţia în peretele intestinal, ficat şi rinichi, în ţesutul encefalului. Ca urmare, în organele interne, după un timp scurt, se produc focare vaste de necroză.

Tratament: terapia cu ser specific, preparate antihistaminice şi anticuagulante, soluţii saline.

Zootoxinele

Veninurile de şerpi. Din familia de şerpi veninoşi fac parte vipera Aspis, vipera Lufeasti, vipera Beus, vipera Ursini, cobra, efa de nisip etc. În glanda veninoasă la cobră se acumulează de la 50 până la 200 mg de cobrotoxină: DL_{50} = 0,5 mg/kg.

În veninul efei de nisip se află circa 10–12 mg de efidnotoxină; doza letală constituie 0,1 mg/kg.

La viperă, volumul veninului echivalează cu 50–150 mg; doza letală este de 0,4–0,8 mg/kg.

Veninurile de mirapode. Dintre mirapode, cei mai periculoşi sunt scorpionul şi caracurtul, ei sunt chiar mai periculoşi decât şerpii. În glandula veninoasă a caracurtului se conţine circa 1 mg de venin; doza letală pentru om este 0,03 mg/kg.

La scorpion, în glandula veninoasă din coadă se conţin 10 mg de venin, doza letală fiind 0,1 mg/kg.

Acţiunea zootoxinelor asupra organismului depinde de raportul componentelor hemo- şi neurotrope ale veninului. La cobră şi caracurt predomină neurotoxina, la vipere şi scorpion, ambele componente sunt în cantităţi egale.

Neurotoxina provoacă excitare, convulsii, hipertensiune arterială. În a doua fază a acţiunii toxicului predomină depresia, hipotensiunea arterială şi paralizii, inclusiv a muşchilor respiratori.

Toxina hemotropă duce la apariţia proceselor hemoragice şi inflamato-ro-necrotice în ţesuturi. La început, ele apar în locul muşcăturii (înţepării), apoi în organele interne.

În vasele sanguine se formează trombi, care duc la dereglarea circulației sanguine în organele interne, ulterior trombii sunt supuși hemolizei. Ca urmare a ruperii și asimilării produselor descompunerii țesuturilor necrotizate, apare reacția de răspundere a organismului prin febră toxico-resorbtivă.

Mușcătura de viperă, în primul moment, nu este dureroasă, apare un edem local dur, apoi în locul mușcăturii apare durerea. Local, se văd 2 înțepături punctiforme. Ulterior, edemul se extinde și în câteva ore cuprinde o zonă largă, care devine rece și cianotică. În circa 12 ore apare adenopatia, starea generală se înrăutățește, se înregistrează anxietate, dureri toracice și musculare, diaree. În cazurile severe, a doua zi se instalează sindromul hemoragic cu purpură, hemoliză și fibrinonemie, alterări hematologice.

Mușcătura de cobră diferă de cea de viperă prin faptul că, timp de o oră după apariția tulburărilor digestive, se instalează paralizia musculaturii faringiene, laringiene și respiratorii.

Înțepătura de scorpion este puțin dureroasă. Ca urmare a pătrunderii veninului în patul sanguin, survin insuficiența respiratorie, starea de delir, hipertermia, insuficiența hemodinamică acută, apoi stopul cardiorespirator care provoacă moartea.

Veninurile animalelor acvatice. Dintre peștii veninoși fac parte: vulturul de mare, câinele de mare, peștele-elefant, peștele-șoarece, peștele-broască, murena, peștii zebrați, peștele-piatră, peștele-pisică tropicală, peștele-astronom. Cei mai periculoși sunt murenele, care secretă toxine neurotoxice și hemolitice. Intoxicația are, de obicei, un sfârșit letal. Înțepătura unor pești este foarte dureroasă, urmată de tumefacție, limfagită, edem hemoragic local cu escarificare. Deseori se înregistrează cazuri de gangrenă gazoasă, tetanos sau septicemii.

Este indicată antibioticoterapia, vacchinarea antitetanică, se efectuează infiltrații cu procaină.

Mușcătura unor pești din familia *Scorpionidal* este foarte dureroasă și poate genera stare de șoc.

Pentru a ne proteja de mușcături de șerpi veninoși în localitățile cu risc, populate de ei, trebuie să respectăm anumite reguli:

– în timpul deplasării pe jos, iarba și tufișurile trebuie să le cercetăm cu un băț;

– trebuie să fim încălțați cu încălțăminte respectivă (cizme etc.);

– este interzis scăldatul în lacuri, iazuri, râuri pe malurile cărora trăiesc şerpi;

– pentru alegerea locului de popas, mai întâi trebuie să examinăm minuţios împrejurimile, locul pentru dormit, pânza de cort la un perimetru de 1 m se presoară cu clorură de var uscat şi clorofos. Hainele şi lucrurile în timpul somnului trebuie bine strânse, iar după odihnă – minuţios scuturate.

În cazul muşcăturilor de şerpi şi miriapode, sunt contraindicate inciziile ţesuturilor sau arderea locului muşcăturii, nu se aplică garoul la membre, se interzice introducerea antisepticelor şi dezinfectantelor în locurile lezate. Aceste „măsuri" larg răspândite, şi chiar recomandate în unele surse, amplifică dezvoltarea necrozelor, stimulează acţiunea lezantă a toxinei hemotropice.

Acordarea ajutorului medical:

– primul ajutor medical şi ajutorul premedical constau din extragerea veninului din locul muşcăturii cu ajutorul seringii, ventuzei. Pe locul leziunii se aplică un pansament strâns şi membrul se imobilizează. Lezatului i se dă să bea mult lichid şi este evacuat urgent la punctul medical (cel mai apropiat);

– primul ajutor medical şi ajutorul medical calificat sunt similare; în timp de 6–8 ore după muşcătură, în ţesuturile lezate se introduce 0,3 ml sol. Adrenalină (0,1%) , membrul lezat se pansează strâns, aplicându-se o pungă cu gheaţă. Intravenos se introduce heparină, în doze de la 5 până la 15 mii UA.

Un preparat specific este serul *Antiviperă*, în fiole a câte 2–5 ml ce conţin 500 UA. Se injectează subcutanat după metoda Bezredko; la intoxicaţii uşoare – 500 UA, în cazuri grave – 3000 UA. Concomitent se administrează preparate antialergice (prednizolon, dimedrol gluconat de calciu).

Cardiotonicele şi spasmoliticele se folosesc conform indicaţiilor. În cazul infectării locului muşcăturii, se introduce ser antitetanic.

Evacuarea bolnavului la spital se efectuează în orice timp al zilei, după aplicarea complexului de preparate terapeutice.

Erbicide cu destinaţie militară

Erbicidele în scopuri militare, iniţial, au fost utilizate de armata engleză în 1952, în Malaysia. În anii 1964–1971, americanii au supus unei

tratări intensive pădurile tropicale şi plantaţiile agricole din Vietnamul de Sud, utilizând în acest scop circa 500000 tone soluţii de diverse erbicide.

Într-un regulament al armatei SUA TMZ – 216 *Biologia militară şi mijloacele războiului biologic* se spune: „Defoliantele şi erbicidele dispun de un mare potenţial pentru ofensivă şi sunt destinate pentru nimicirea produselor alimentare şi a plantelor" (S. Hersh). 43–44% din toate suprafeţele ocupate de păduri tropicale şi culturi agricole din Vietnamul de Sud au fost tratate cu soluţii de erbicide şi alte toxice chimice până la nivelul de săturare. Aceasta a provocat nu numai moartea plantelor, dar şi foamete.

Erbicidele folosite în concentraţii, depăşind de 10 ori cele admise, au avut o acţiune toxică asupra a circa 2 mil. de persoane din populaţia Vietnamului.

În afară de aceasta, în urma lor au avut de suferit circa 60000 persoane din armata americană. Pentru a face o comparaţie, amintim că în Primul Război Mondial, numărul persoanelor care au suferit în urma atacurilor cu arma chimică constituia 1 mil. 200 mii.

În Vietnam, aviaţia americană a împroşcat consecutiv pe acelaşi teritoriu aerosoluri cu recepturile oranj, albastru şi alb.

– *Receptura oranj* include părţi egale de eteri butilici, 2,4 – diclorfenoxiacetat (2,4 –D) şi 2,4,5–T triclorfenoxiacetat al acidului acetic. În această receptură se conţine dioxina, care posedă o toxicitate excepţională şi o acţiune supermutagenă.

– *Receptura albastră* reprezintă o substanţă ce conţine arseniu – acid dimetilarsenic (cacodilic).

–*Receptura albă:* conţine 10% de picloramă şi 40% triizopropanolamin 2,4 – D.

Efectele toxice de bază, care s-au produs în rândurile populaţiei vietnameze, sunt cauzate de prezenţa în compuşi a sărurilor aminice şi a eterilor butilici 2,4 –D şi 2,4,5–T. În concentraţii mari, aceşti compuşi acţionează asupra plantelor în trei faze:

– contribuie la oxidarea lipidelor din membranele celulare şi seacă rezervele de antioxidanţi; iniţial, aceasta contribuie la mărirea permeabilităţii membranelor, stimulând sinteza intracelulară;

– apoi membranele pierd capacităţile de permeabilitate, se deregleaza sinteza acizilor nucleici, are loc divizarea şi regenerarea celulelor;

– după epuizarea rezervelor intracelulare de oxidant, survine moartea celulelor şi a plantei.

Doza letală pentru câini în cazul intoxicației prin ingecție cu 2,4–D și 2,4,5–T, constituie 100 mg/kg, pentru șoarecii de laborator – 375 mg/kg. Sunt descrise cazuri de deces la oameni cu doza de 3–6 g 2,4–D (≈ 50 mg/kg, N. Reichelt, 1973).

Concentrația-limită admisă în zona de lucru pentru aceste substanțe este egală cu 0,5 mg/m^3, prezența în produsele alimentare nu este admisă. Preparatele 2,4–D și 2,4,5–T, folosite sub formă de ceață, pătrund în organism prin căile respiratorii. Produsele alimentare poluate provoacă intoxicații enterale. Persoanele intoxicate au slăbiciuni, somnolență, anorexie, gust dulce în gură, grețuri, uscăciune a căilor respiratorii superioare, vomă, diaree, hemoragii nazale. Setea coincide cu hiperglicemia și glucozuria, urina este de culoare verzuie. În cazuri grave apar convulsii, perderea conștiinței, edem cerebral și pulmonar.

La bolnavii cu intoxicații cronice se manifestă slăbiciuni musculare, tremor, schimbări necrotice și sângerarea gingiilor. Caracteristice sunt inhibarea hematopoezei, dereglarea funcțiilor ficatului, splenomegalia.

Este important de menționat acțiunea preparatelor menționate asupra reproducerii. Dereglările spermatogenezei au loc la acțiunea dozelor mai mici decât în cazul dereglării procesului diviziunii celulelor gonadelor. Preparatele pătrund ușor prin placentă și contribuie la apariția diverselor defecte în dezvoltarea fătului: maladia Daun, microcefalia, anomalii ale membrelor. Numărul nou-născuților cu anomalii sub acțiunea erbicidelor militare în Vietnam a crescut de 10 ori. Apariția anomaliilor și în familiile soldaților americani care au luptat în Vietnam demonstrează că acțiunea acestor toxice nu se limitează la embriotoxicitate, dar au și acțiune mutagenă. Acțiunea mutagenă pronunțată a recepturii oranj este legată de prezența în compușii ei dioxinei.

Măștile antigaz și pelerinele din material dens protejează bine organismul uman de aerosolii erbicidelor.

Tratamentul constă în înlăturarea toxicului din organism și menținerea funcției organelor vitale.

Acidul cacodilic la descompunere formează circa 54,3% arseniu neorganic. Arseniul pentavalent manifestă proprietăți toxice mai limitate. DL_{50} pentru om prin injecție – 600 mg/kg.

Aerosolii recepturii albastre pătrund prin căile respiratorii. Pe piele, acțiunea de iritare este slabă.

Sub acţiunea fermenţilor de oxidare-restabilire din organismul omului, acidul cacodilic se transformă în anhidridă arsenică, în care arseniul este trivalent. Ea blochează sistemul piruatoxidazelor, contribuie la apariţia schimbărilor inflamatoro-degenerative în sistemul nervos, ductul gastrointestinal, ficat şi rinichi.

Arseniul se elimină lent din organism, posedă proprietăţi cumulative. Acidul cacodilic şi produsele dezintegrării lui se menţin mult timp în sol, producând nefertilitate pentru câţiva ani.

Metodele de protecţie şi tratament al intoxicaţiillor cu acid cacodilic sunt similare cu cele aplicate în cazul intoxicaţiilor cu levizită.

Intoxicaţiile cu produsele gazoase ale exploziilor muniţiilor

În forţele armate ale ţărilor cu o economie avansată, decurge un proces intensiv de perfecţionare a armamentului, sunt elaborate arme de precizie înaltă, muniţii cu explozii în volum etc. Aceste circumstanţe impun necesitatea aprecierii toxicologice a substanţelor explozive contemporane şi a produselor gazoase ale exploziei.

Substanţe explozive se numesc agenţii chimici cu capacitate de a intra în reacţii chimice, eliminând momentan cantităţi mari de energie termică şi gaze.

Acestea sunt:
- trinitrotoluolul (trotilul, TNT);
- tetrilul;
- hexogenul;
- tetranitropentaeritrita (TNE);
- nitroglicerina.

Aceste substanţe se folosesc la echiparea proiectilelor, bombelor de aviaţie, a minelor etc.

În timpul exploziei trotilului, se formează gaze, ca produse ale exploziei, în componenţa:
- oxid de carbon – 60%;
- oxizi de azot – 15– 20%;
- bioxid de carbon – 20–25%;
- alte gaze – 5–10%.

Factorul lezant principal al exploziei este unda de şoc, care provoacă contuzii, leziuni închise şi deschise ale organelor şi ţesuturilor. Însă starea

comatoasă de lungă durată, în care se află persoanele cu contuzii, poate să apară ca urmare a intoxicaţiilor cu oxid de carbon şi bioxid de carbon.

Starea de hipotonie de lungă durată, pneumonia şi edemul pulmonar la răniţi pot fi provocate de acţiunea oxizilor de azot – parte componentă a produselor gazoase ale exploziei.

Specialiştii care lucrează sau au contact cu trotilul, nitroglicerina, hexogenul pot avea intoxicaţii profesionale.

Analiza proprietăţilor fizico-chimice ale substanţelor explozive ne demonstrează că molecula fiecăreia dintre ele conţine câte 3–4 grupe NO_2, care contribuie la tabloul clinic şi mecanismul intoxicaţiei.

Doza letală pentru om a nitroglicerinei, prin injecţie, constituie 100 mg/kg. Alte substanţe explozive au acţiune toxică aproximativ în aceeaşi doză.

Prin piele, substanţele explozive se absorb, neînsemnat. Prin căile respiratorii, pătrund gazele şi aerosolii cu praf.

Persoanele intoxicate cu produsele substanţelor explozive acuză: cefalee pulsatilă, senzaţie de usturime în laringe şi stomac, zgomote auriculare, slăbiciuni, greaţă, răcire a extremităţilor.

Obiectiv se atestă: la intoxicaţii uşoare – pielea şi mucoasele feţei – de culoare roză-roşie, în cazuri grave – de culoare albastră-gri. Iniţial apare tahipneea, care este înlocuită de bradipnee, tahicardia însoţită de hipotonie, vome şi diaree. În sânge – methemoglobinemie vâscoasă, de culoarea ciocolatei, are loc hemoliza eritrocitelor. La a treia zi a intoxicaţiei apare hepatomegalia, apare poliuria, urina capătă o culoare cafenie-roşiatică, conţine produsele hemolizei eritrocitelor.

Excitarea psihomotorie, în cazurile grave, este urmată de convulsii şi stare de comă, care este caracteristică pentru intoxicaţiile cu hexogen. Sunt posibile paralizii ale muşchilor oculomotori.

Manifestările dereglărilor vegetative sunt: hiperhidroza, hipertermia, reflexul pilomotor („părul măciucă"). La unele persoane se manifestă dereglări psihoorganice. Apare mâhnirea, plânsul, halucinaţii.

Mecanismul de acţiune toxică a substanţelor explozive care ţin de nitrocompuşi este condiţionat de prezenţa în structura moleculei a 3–4 grupe de NO_2, care au proprietăţi de oxidare şi vasodilatare. Datorită acestui fapt, hemoglobina se oxidează până la methemoglobină, unde Fe devine trivalent stabil, pierzând capacitatea de a-şi schimba valenţa.

În cazul intoxicaţiilor uşoare, concentraţia methemoglobinei ajunge până la 25%, în cazuri letale – până la 60%. Majorarea conţinutului de methemoglobină serveşte drept cauză a dezvoltării formei grave a hipoxiei hemice, care contribuie la lezarea encefalului, ficatului, rinichilor şi a altor organe şi ţesuturi.

Ajutorul medical

- *Primul ajutor:*

– evacuarea bolnavilor din focar în loc cu aer curat;

– îngrijirea sanitară parţială a mâinilor, a altor suprafeţe ale pielii contaminate cu soluţie din pachetele antichimice individuale (PAI) sau cu soluţie de permanganat de caliu 1:5000, slab acidă.

- *Ajutorul premedical:*

– în cazul intoxicaţiei prin injecţie, se provoacă voma;

– inhalaţii cu oxigen;

– sol. Cordiamin, intramuscular;

– evacuarea pe brancarde (persistă pericolul sincopei, colapsului).

- *Primul ajutor medical:*

– lavaj gastric (după indicaţii);

– intravenos, 20–30 ml sol. Tiosulfat de Na (30%) (dimunuarea concentraţiei methemoglobinei);

– inhalaţii cu amestec oxigen + aer, câte 45–50 min., în pauză – inhalaţii cu carbogen câte 5 minute;

– în cazul hipotoniei stabile – infuzii cu substituenţi ai plasmei.

- *Ajutorul medical calificat:*

– diureza forţată;

– se administrează heparină, contrical, metionin, lipamid, hormoni steroizi, vitaminele C, B_1, B_6, B_{12};

– în cazuri grave – operaţia de substituire a sângelui.

Profilaxie:

1) în primul rând, preîntâmpinarea detonării (substanţele explozive produc explozie la încălzire şi ciocniri slabe);

2) transportarea substanţelor explozive sub formă pură este interzisă;

3) păstrarea substanţelor explozive sub apă asigură securitatea;

4) protecţia pielii şi a organelor de respiraţie (mănuşi, respiratoare, măşti antigaz);

5) după lucru, mâinile se spală cu sol. de permanganat de caliu 1:5000, adăugându-se sol. de acid acetic (5%).

Pulberea este o substanță explozivă, care conține mai mulți componenți. Ea are capacitatea de ardere în lipsa oxigenului, este foarte stabilă la detonare, de aceea prezintă un pericol mai mic în timpul transportării și păstrării.

Pulberi sunt:

dinitratul de celuloză (coloxilina);

trinitratul de celuloză (piroxilina);

sarea amoniacală de caliu în amestec cu cărbunele de lemn și sulful.

La arderea pulberei se formează gaze (monoxid de carbon – 4,5%, oxizi de azot). Leziunile sunt analoage cu cele ale substanțelor explozive.

Muniții cu explozie în volum

În 1969, pentru prima dată armata SUA a folosit în Vietnam munițiile cu explozie în volum. Au fost utilizate prin intermediul sistemelor reactive, rachete, bombe avia.

Munițiile cu explozie în volum sunt echipate cu oxizi de etilenă sau propilenă. Acest combustibil se aprinde și explodează numai prin amestec cu oxigenul din aer.

Eliberându-se din învelișul proiectilului, combustibilul formează un val gaz-aer, care se răspândește la 15 m, detonând sub acțiunea unui detonator special. După puterea de distrugere, este echivalent cu arma nucleară tactică.

Aceste muniții sunt mai puternice de 4–6 ori decât echivalentele lor cu trotil. În perspectivă vor apărea muniții cu o putere de 10–20 de ori mai mare.

Racheta echipată cu 50 kg, la explozie formează în raza de 15 km o undă de șoc cu presiune de 6 Mpa. La trecerea undei de șoc, se schimbă componența mediului aerian. Timp de câteva minute, conținutul de O_2 scade până la 5–6%, oxidul de carbon crește la 1,5%, bioxidul de carbon – la 10–15%.

Factorii lezanți ai munițiilor cu explozie în volum sunt:

- unda de șoc;
- temperatura înaltă;
- acțiunea gazelor exploziei în mediu hipoxic.

Ca rezultat apar leziuni combinate:

1) mecanochimice – 30%;

2) termochimice – 30%;

3) mecanotermice – 40%.

Mediul hipoxic cu supraconținut de oxid de carbon exagerează acțiunea toxică a CO de zeci de ori, creând condiții pentru apariția formelor fulgerătoare ale intoxicațiilor cu CO.

La păstrarea și transportarea munițiilor cu explozie în volum, este posibilă scurgerea liberă a oxizilor de etilenă și propilenă, care singure pot provoca intoxicații grave. Oxidul de etilenă și oxidul de propilenă se referă la compușii epoxizi.

Oxidul de etilenă se utilizează în armată în calitate de detergent în amestec cu bromidul de metil (ca insecticid). Temperatura de fierbere –10,7°C, la temperaturi joase este lichid, incolor, cu miros de eter. Se dizolvă bine în apă, alcool, eter. Limita minimă inflamabilă în amestec cu aerul este de 3%.

Oxidul de propilen este un lichid incolor, cu miros de eter. Temperatura de fierbere – 35°C. Se amestecă cu apă, alcool, eter. În amestec cu aerul explodează. Concentrația saturată la 20°C este egală cu 1430 mg/l.

CL_{50} a oxidului de etilen și propilen pentru șobolanii albi, la expoziția de 4 ore, constituie 2,6 mg/l și 10 mg/l respectiv.

În cazul intoxicațiilor acute cu oxid de etilen, persistă cefaleea puternică pulsativă spontană, vertijuri, mers neîncrezut, dureri în membrele inferioare, apatie, rigiditate.

După inhalația oxidului de etilen apar palpitații, mioconstricții, hiperemia feței, scăderea auzului. Dacă persoana se află în atmosfera cu oxid de etilen 10 min., apare voma, vertijuri, gust dulciu în gură, pierderea conștiinței. Voma se poate menține până la 2 zile. Parvin dereglări ale funcției ficatului, rinichilor, timp de câteva săptămâni se mențin dereglări cardiovasculare (hipotonia, bradicardia, miocardiadistrofia toxică).

Dacă oxizii de etilen și de propilen nimeresc în ochi, au loc arsuri ale corneei. Vaporii irită mucoasele ochilor, ale căilor respiratorii. Oxidul de etilen irită pielea, străbate ușor haina, mănușile, încălțămintea. După câteva ore (zile) din momentul acțiunii asupra pielii, a vaporilor sau sub formă lichidă, a oxidului de etilen, apar vezicule, necroză cu regenerare lentă.

În literatură este descrisă intoxicația cu oxid de propilen, când lezatul a inspirat timp de 10–15 minute oxid de propilen în constricție de 1400 mg/l. A apărut senzația de constrângere în piept, iritarea mucoaselor, cefalee pronunțată, slăbiciuni, diaree, stare de comă, colaps. După revenire, s-au

păstrat starea de inhibiție psihică, slăbiciunile, diareea, voma, paliditatea, cianoza, pulsul slab, respirația aspră, convulsiile mușchilor gambei.

Administrarea tiosulfatului de natriu și dimedrolului au îmbunătățit starea bolnavului.

Mecanismul de acțiune toxică a oxizilor de etilenă și propilenă se datorează acțiunii alchilice pronunțate. Similar cu acțiunea iperitelor, oxizii posedă efecte citotoxice, citostatice și mutagene. În urma sintezei letale, oxizii de etilenă și propilenă se transformă în formaldehidă și etilenglicol, care sunt mai toxici; din etilenglicol se transformă în acid oxalic și săruri de calciu, care afectează rinichii.

În patogeneza intoxicațiilor acute, un rol important îl au dereglările schimbului nucleinic, proteic și hidrosalin.

Cu aerul expirat, în primele ore se elimină circa 20% din oxizi.

Profilaxie: utilizarea mijloacelor individuale de protecție a organelor respiratorii și a pielii de tip izolant.

Ajutorul medical

• *Primul ajutor și ajutorul premedical:*

– evacuarea urgentă a lezatului din focar;

– îngrijirea sanitară parțială;

– inhalații cu ficilină.

• *Primul ajutor medical:*

– spălarea abundentă a pielii (în cazul leziunii);

– antivomitant (dimetcarb);

– inhalații cu oxigen;

– intravenos – 20–40 ml sol. Tiosulfat de Na (30%);

– subcutanat – dimedrol (pipolfen);

– pentru preîntâmpinarea formării etilenglicolului, se administrează 100 ml sol. etanol de 30%, fiecare 3–4 ore; infuzii intravenoase – 5 ml sol. sulfat de magneziu de 25% în 100 ml sol. glucoză de 5%, ceea ce ajută la combaterea leziunilor rinichilor cu oxalați de calciu.

• *Ajutorul medical calificat:*

– hemosorbția sau hemodializa în primele ore;

– tratamentul dermatitelor buloase și vezico-necrotice;

– redresarea funcțiilor ficatului, rinichilor, sistemului cardiovascular.

BIBLIOGRAFIE

1. Loşadchin N. A., Curleandschii B. A., Begenari G. B., Dariina L. V. *Toxicologia militară.* Moscova, Ed. Medicina, 2006.

2. Lujnicov E. A., Suhodolina G. N. *Toxicologia clinică.* Moscova, MIA, 2008.

3. Dumitraş V., Dediu I., Cirstea N. *Managementul sanitar în campanie.* Chişinău, CEP *Medicina*, 2009.

4. Lujnicov E. A., Golidfarb Iu., Marupov A. *Viziuni contemporane despre terapia de dezintoxicare a intoxicaţiilor acute de origine chimică.* Revista „Chimia rusă", 2004.

5. Курляндский Б. А., Филова В. А. *Общая токсикология* Москва, изд. «Медицина», 2002.

6. Куценко С. А., Бутомо Н. В., Гребенюк А. Н. *Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита.* Санкт-Петербург, Фолиант, 2004.

7. Бадюгин И. С. *Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения.* М., Воениздат, 1992.

8. Александров В. Н., Емельянов В. И. *Отравляющие вещества.* М., Воениздат, 1990.

9. Mogoş G., Sitcai N. *Toxicologia clinică.* Bucureşti, vol. 1 şi 2. Ed. Medicală, 1988.

10. Guţu N. *Toxicologie.* Chişinău, Ed. „Ştiinţa", 1995.

11. Popescu A. *Actualităţi în toxicologia de urgenţă.* Bucureşti, Ed. Militară, 1980.

12. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Мусселиус С. Г., *Детоксикационная терапия.* Руководство, Санкт-Петербург, 2000.

CUPRINS